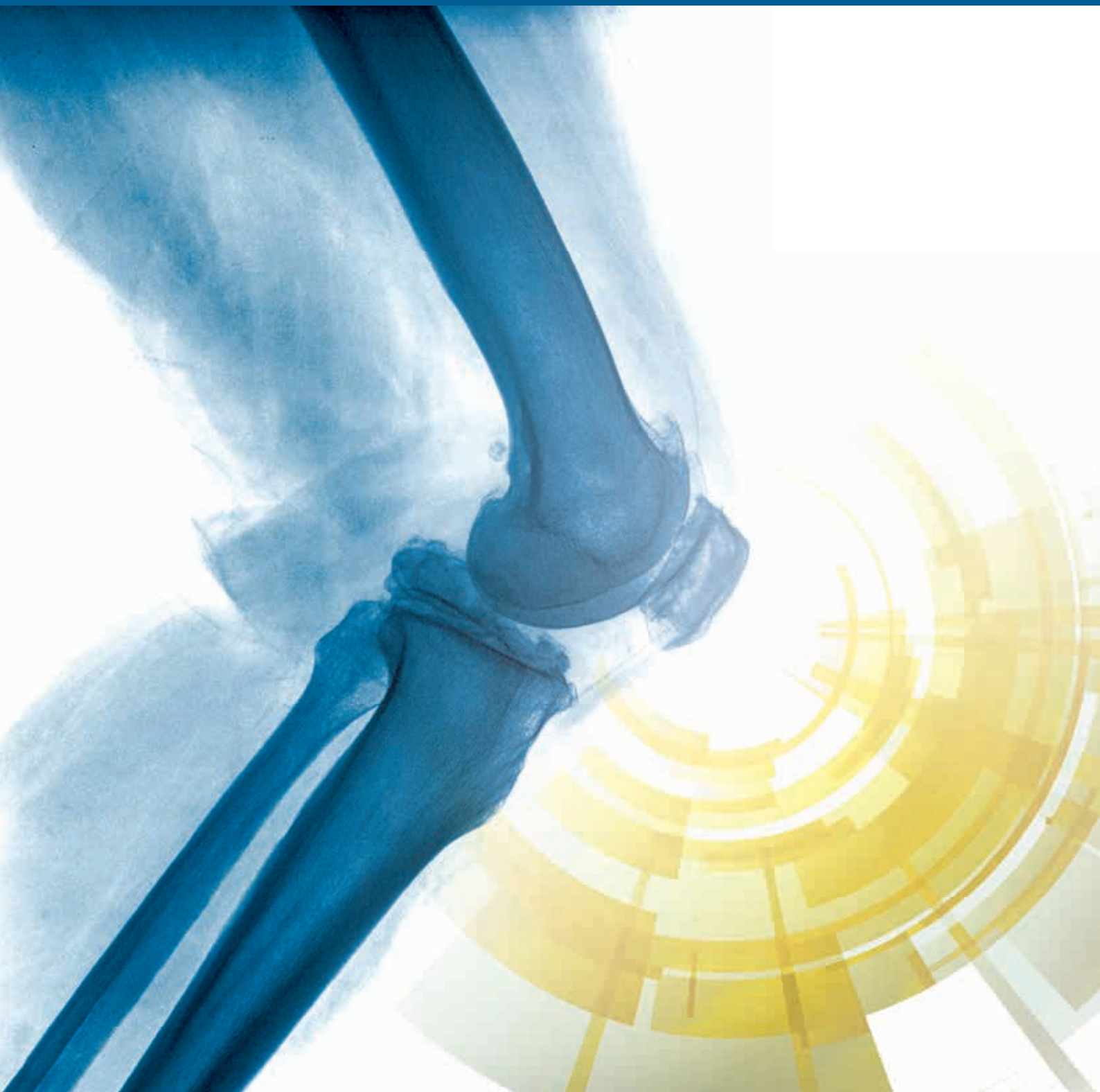


Journal of
cartilage
disease

Año 2016 - Nº 2



Coordinador de *Journal of Cartilage Disease*:

Dr. Antonio Maestro Fernández

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo. Actualmente es Jefe Médico Regional de FREMAP Mutua Patronal. Jefe de los servicios médicos del Sporting de Gijón.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

DL B 16262-2016

ISBN 978-84-946026-9-6

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Journal of Cartilage Disease no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta publicación.

Sumario

REVISIÓN

Presente y futuro del implante de condrocitos autólogos para el tratamiento de las lesiones del cartílago articular

Juan Manuel López-Alcorocho Sánchez, Elena Rodríguez Iñigo, Isabel Guillén Vicente, Marta Guillén Vicente, Tomás Fernando Fernández Jaén, Antonio Maestro Fernández, Pedro Guillén García4

ARTÍCULOS BREVES

Viscosuplementación: ¿son todos los ácidos hialurónicos iguales?

Pedro A. Martínez Victorio..... 14

Lesiones condrales asociadas a patología del ligamento cruzado anterior.

Abordaje terapéutico

Joan C. Monllau, Vicente Sanchis-Alfonso 18

Plasma rico en plaquetas y viscosuplementación en gonartrosis

Orlando Pompei Fernández24

Tratamiento de las lesiones del cartílago mediante métodos no quirúrgicos: las infiltraciones intraarticulares

Ricardo Cuéllar Gutiérrez, Asier Cuéllar Ayestarán, Adrián Cuéllar Ayestarán.....31

NORMAS DE PUBLICACIÓN.....40

Presente y futuro del implante de condrocitos autólogos para el tratamiento de las lesiones del cartílago articular

Juan Manuel López-Alcorocho Sánchez¹, Elena Rodríguez Iñigo¹, Isabel Guillén Vicente^{1,2}, Marta Guillén Vicente^{1,2}, Tomas Fernando Fernández Jaén^{1,2}, Antonio Maestro Fernández³, Pedro Guillén García^{1,2}

¹Unidad de Investigación Biomédica, Clínica CEMTRO, Madrid.

²Servicio de Traumatología, Clínica CEMTRO, Madrid.

³Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatológica, FREMAP, Gijón.

Correspondencia:

Juan Manuel López-Alcorocho Sánchez

E-mail: jm.lopez@amplifel.com

Resumen

El tratamiento de los defectos del cartílago articular representa un reto para la cirugía ortopédica actual, debido a que es un tejido aneural, avascular y alinfático, que tras una lesión no cura espontáneamente. A lo largo de los años se han ido desarrollando una serie de técnicas para tratar estos defectos, desde la estimulación de la médula ósea mediante microfracturas, pasando por el injerto de cartílago tanto autólogo como alógeno, hasta llegar al tratamiento con células. La terapia celular aplicada al cartílago nace en 1994 con la utilización de condrocitos autólogos en medio líquido, y desde entonces ha ido evolucionando hasta llegar al empleo de un transportador (*carrier*) para llevar las células al lugar donde está el defecto cartilaginoso. La última evolución de esta técnica es el implante de condrocitos autólogos a alta densidad utilizando una membrana de colágeno como transportador. El implante de condrocitos autólogos es actualmente la única técnica capaz de proporcionar una réplica del tejido original, consiguiendo unos resultados buenos o excelentes en más del 80% de los casos. Sin embargo, para su empleo se requieren dos cirugías: una para la toma de la biopsia de donde se van a aislar los condrocitos y otra para el implante de las células. Por este motivo, se han investigado otras alternativas como fuente de células terapéuticas. La primera ha sido el empleo de células madre mesenquimales de distintos orígenes, que aunque prometedoras *in vitro*, por el momento no han rendido ningún resultado clínico. Ante estos resultados, se han comenzado las investigaciones con otra clase de células, las células pluripotenciales inducidas que pueden obtenerse de cualquier tejido del organismo y que, por tanto, podrían ser la alternativa idónea a los condrocitos. Los estudios con estas células, así como la investigación de nuevos biomateriales, abren las puertas a un futuro esperanzador en el tratamiento de las lesiones del cartílago articular.

Introducción

En los últimos años se ha ido desarrollando una nueva disciplina de la ciencia, la medicina regenerativa, que combina técnicas de biología celular y otras materias para la producción de nuevos órganos y tejidos, que en principio podría paliar la falta de órganos para trasplantes. En esta nueva aproximación, la verdadera protagonista es la célula. El tejido normal consta esencialmente de tres componentes: *matriz extracelular*, que proporciona el soporte y la armazón de los tejidos; *mediadores químicos*, o moléculas que actúan a través de receptores como señales de comunicación del medio externo con las células y tienen la capacidad de modular la respuesta celular; y *células*, que son las unidades funcionales vivas de los tejidos y tienen la capacidad de división y de síntesis de moléculas para interactuar con el medio.

Los tejidos de nuestro organismo están formados por más de 250 tipos celulares, desde la célula más grande, que es el ovocito femenino, hasta la más pequeña, que es el espermatozoide masculino. Todos los tejidos están sometidos a un proceso de renovación y en este proceso se producen muerte celular, reparación y regeneración tisular. La renovación tisular es un proceso constante y su duración, sobre todo su extensión, depende del tipo de tejido del que se trate. También hay que considerar que este proceso no es perfecto, lo que puede ocasionar en ocasiones determinadas patologías y está relacionado en último término con el envejecimiento. La restauración de un tejido u órgano dañado puede seguir dos caminos distintos e independientes: *la regeneración*, cuando se forma un tejido igual que el tejido lesionado, o *la reparación*, cuando se forma un tejido de características similares, pero no igual, que en algunas ocasiones puede simular las funciones del tejido original (cicatrices dérmicas tras una herida), pero que en otras muchas las funciones son irreversibles. En numerosas patologías, o tras algún tipo de accidente traumático, un tejido o un órgano se pierden. En los organismos superiores, los tejidos y los órganos tienen una capacidad limitada de autorregenerarse, por lo que muchas veces irremisiblemente debe sustituirse el órgano o el tejido, por una cuestión vital o porque la calidad de vida del paciente se vea deteriorada. Hasta ahora, los avances técnicos en la medicina de trasplantes y el sistema de bancos de tejidos, que maneja las donaciones y los trasplantes de órganos, han permitido salvar la vida de muchos pacientes con dolencias muy graves, sustituyendo estos órganos dañados o perdidos por otros de donantes.

En el siglo XIX surgieron las técnicas de cultivos de células en el laboratorio, es decir, se descubrió cómo aislar células de su entorno natural, cómo tratarlas y cómo propagarlas *in vitro*. A lo largo del siglo XX, estas técnicas se fueron perfeccionando a medida que iban surgiendo una gran variedad de avances tecnológicos, como las cabinas de flujo laminar, los incubadores de células, los biorreactores o salas blancas, entre otros, que posibilitaron la realización de cultivos celulares de manera sistemática y sobre todo segura, evitando el riesgo y las consecuencias de la contaminación. Todo ello nos permite hoy hablar de la *célula como medicamento*, pues las células pueden cultivarse en las mismas condiciones y en entornos estériles y controlados que son propios de los medicamentos.

Las afecciones músculo-esqueléticas que presentan mayor impacto social son la artritis reumatoide, la artrosis, la osteoporosis, la lumbalgia y los traumatismos de las extremidades. La articulación más afectada es la rodilla, seguida de la cadera, el tobillo y el hombro^{1,2}. Los problemas del cartílago articular representan una de las lesiones más frecuentes e incapacitantes del aparato locomotor. Se estima que alrededor de un 63% de los pacientes de todos los grupos de edad con problemas de rodilla tienen lesiones en el cartílago articular³, y aproximadamente un 5% de estas lesiones de cartílago son de grado III o IV⁴. Aroen *et al.*⁵ publicaron en 2004 una revisión de 993 artroscopias en la que reportaron una incidencia de un 11% de lesiones del cartílago de espesor completo (grados III y IV de la *International Cartilage Repair Society* [ICRS]), que podrían haberse beneficiado de un tratamiento quirúrgico.

En la presente revisión se presentará la evolución del tratamiento de estas lesiones de cartílago articular mediante terapia celular, desde la aplicación del cultivo en medio líquido hasta su aplicación actual utilizando un *carrier* o transportador y su posible evolución futura.

Características del cartílago articular. Opciones terapéuticas para el tratamiento de las lesiones condrales

El cartílago articular es un tejido altamente especializado que se interpone entre dos superficies óseas (fémur, tibia y rótula, entre otras)¹. Debido a sus propiedades de resistencia a las fuerzas de compresión y de elasticidad, con un coeficiente de rozamiento extremadamente bajo, realiza

dos funciones principales: amortiguar la sobrecarga de presión de las superficies articulares y permitir el deslizamiento de dichas superficies sin que se produzca fricción entre ellas. Es un tejido avascular, aneural y alinfático. Presenta una estructura de tejido cartilaginoso hialino formado por una matriz extracelular sintetizada por un solo tipo celular: los condrocitos. La renovación de la matriz es muy lenta y los condrocitos suelen permanecer quiescentes, sin apenas dividirse. La matriz extracelular consiste en una red densa de fibras entrelazadas de colágeno de tipo II, cuya disposición varía desde la superficie hacia la profundidad. Dentro de la red de colágeno de tipo II se encuentran macroagregados de proteoglicanos hidrófilos, fundamentalmente agregano y versicano.

La causa más frecuente de patología del cartílago es la degenerativa (artrosis), aunque también existen otras, entre las que destacan las lesiones derivadas de traumatismos. El tratamiento de estas lesiones articulares sigue representando hoy en día un problema para los cirujanos ortopédicos. Según cifras del Instituto Nacional de Estadística, las osteopatías y las condropatías representan alrededor del 9% de las estancias hospitalarias, con el consiguiente gasto que esto representa para el Sistema Nacional de Salud. Aunque no existen datos estadísticos contrastados, se estima que alrededor de un 40% de las urgencias hospitalarias están provocadas por lesiones traumatológicas, y un número considerable de ellas son lesiones osteocondrales.

El cartílago articular muestra una casi nula capacidad de reparación por sí mismo, y cuando esta reparación sucede, el cartílago que se forma es rico en colágeno de tipo I (fibrocartílago) en lugar de en colágeno de tipo II, que es esencial para que el cartílago articular (cartílago hialino) muestre plenamente su capacidad funcional. Este fibrocartílago es incapaz de conferir las propiedades biomecánicas

características del cartílago articular. En pacientes jóvenes es necesario resolver los defectos condrales antes de que se produzcan patologías más graves, como la artrosis. Existen tres estrategias generales para el tratamiento de las lesiones condrales: estimulación medular, injerto de tejido y terapia celular (Tabla 1).

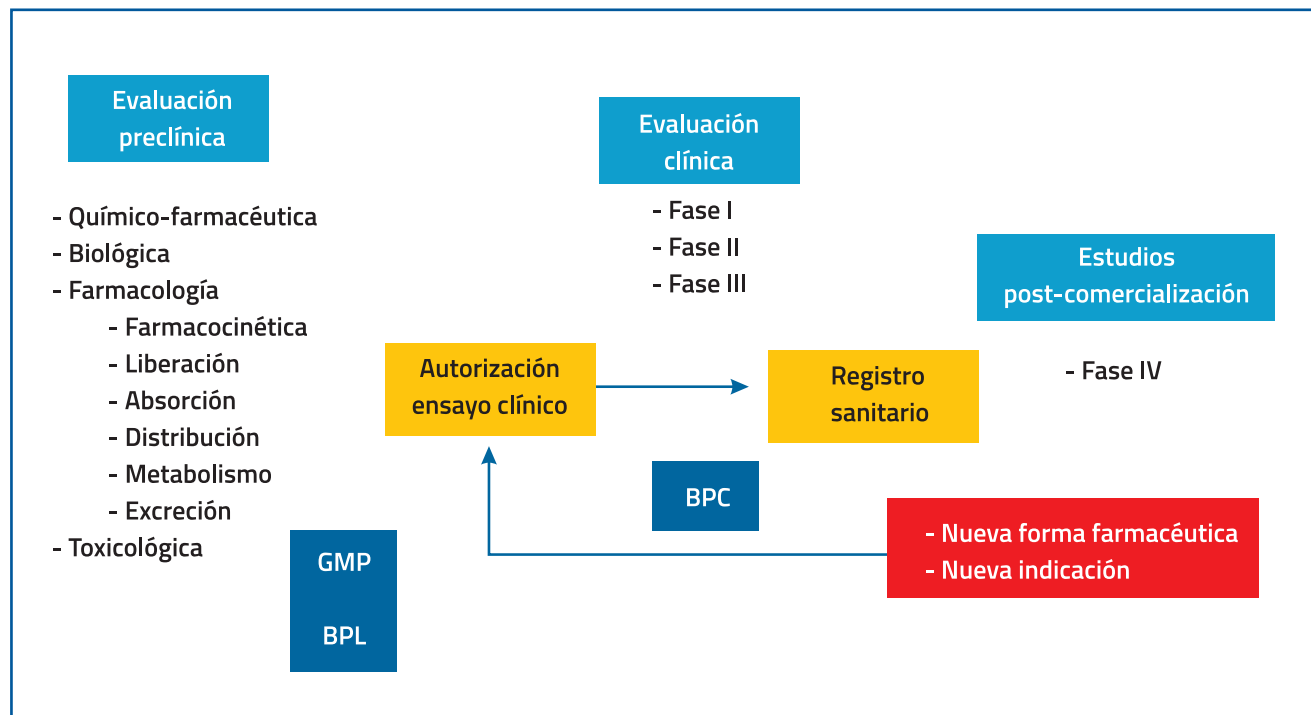
La terapia celular en Europa

En 2007 se elaboró la Directiva Europea que definía por primera vez estos nuevos medicamentos basados en el empleo de células. Se engloban en una categoría de fármacos denominados *medicamentos de terapias avanzadas*, en los que se incluyen tres tipos de fármacos. El nombre de “terapias avanzadas” hace referencia a que son medicamentos cuyo principal componente está vivo y se llega a él principalmente a través de cultivos de células de organismos superiores. Dentro de esta gran categoría de medicamentos de terapias avanzadas se distinguen tres clases: *medicamentos de terapia celular*, en los que exclusivamente se utilizan células; *medicamentos de ingeniería tisular*, en los que además se utiliza un biomaterial acompañando a las células; y *medicamentos de terapia génica*, en los que se utilizan células modificadas genéticamente.

Esta Directiva Europea regula además el modo en que se han de realizar los cultivos de estas células que van a tener un papel terapéutico; puesto que son medicamentos, las células tienen que cultivarse en un entorno “limpio” o estéril. La normativa exige que, para que estas células alcancen la categoría de medicamentos, su cultivo se realice siguiendo unas normas de calidad que se conocen como Normas de Correcta Fabricación (GMP, *Good Manufacturing Practices*). Solo así las células de un medicamento de tera-

Tabla 1. Estrategias terapéuticas para las lesiones del cartílago articular.

Estrategia	Descripción	Técnicas
Estimulación medular	Acceso al hueso subcondral para permitir el paso de las células madre mesenquimales a la lesión	<ul style="list-style-type: none"> ■ Perforaciones ■ Microfracturas ■ Abrasión
Injerto de tejido	Implante de cartílago hialino que cubre la lesión y rellena el defecto	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hialoinjerto ■ Mosaicoplastia
Terapia celular	Empleo de células para regenerar el cartílago dañado	<ul style="list-style-type: none"> ■ Implante de condrocitos ■ Implante de células madre mesenquimales

Figura 1. Etapas de la investigación preclínica y clínica de cualquier fármaco.

GCP: *Good Medical Practices* (buenas prácticas clínicas); GLP: *Good Laboratory Practices* (buenas prácticas de laboratorio); GMP: *Good Manufacturing Practices* (normas de correcta fabricación).

pías avanzadas van a tener calidad terapéutica y podrán ser implantadas en seres humanos.

En la Figura 1 se muestran los pasos que ha de seguir cualquier fármaco desde su descubrimiento hasta su comercialización para ser aplicado en humanos. Una de las fases del desarrollo de cualquier medicamento es la fase preclínica, en la que además de su caracterización se realizan experimentos en animales para demostrar su eficacia y, sobre todo, su seguridad. Un medicamento de terapias avanzadas se considera seguro si las células no se diseminan por todo el organismo, sobre todo si no aparecen en la línea germinal y además no presentan capacidad tumorigénica ni teratogénica. Si el medicamento de terapia avanzada, además de ser seguro, es eficaz en los modelos animales estudiados, pasaría a la siguiente fase de desarrollo antes de su comercialización, que es el desarrollo clínico, momento en que el medicamento o las células se registran en la agencia reguladora correspondiente (en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]) como producto en investigación, y entonces pueden comenzar los ensayos clínicos con pacientes. La realización de todos

estos pasos obligatorios para poder comercializar un fármaco, sea o no de terapias avanzadas, puede llegar a durar hasta 15 años y requiere una gran inversión económica. Se calcula que solo un 0,1 % de los nuevos fármacos concluye con éxito los ensayos.

Existe una excepción a estos medicamentos de terapia celular que no tienen que seguir este proceso. Se habla en este caso de terapias consolidadas, para las cuales no es necesario realizar ensayos clínicos porque su eficacia y su seguridad están avaladas por largos años de utilización. En la Unión Europea se reconocen tres tipos de terapias celulares consolidadas: la producción de piel a partir de queratinocitos, la terapia con células madre limboconiales para el tratamiento de úlceras de córnea y el tratamiento de lesiones del cartílago articular con condrocitos autólogos. El Ministerio de Sanidad reconoce estas terapias como seguras y eficaces, y en la ley que regula los medicamentos de terapias avanzadas existe una cláusula, denominada “cláusula de exclusión”, en la que se expresa que estos tres tipos de terapia celular quedan excluidos de seguir el desarrollo que es necesario para otros fármacos. Únicamente debe

comunicarse la intención de utilizar esta terapia a la AEMPS y presentar un dossier que acredite que se produce bajo normas GMP, y señalar que el médico que lo va a utilizar posee la experiencia necesaria para ello.

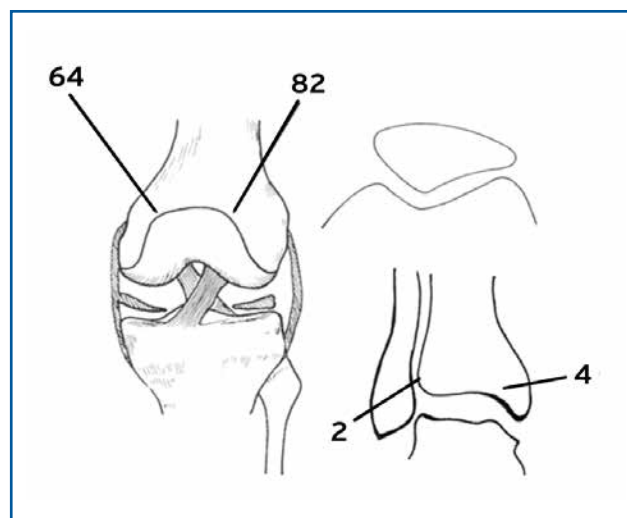
Implante de condrocitos autólogos en suspensión: primera generación

La idea de utilizar condrocitos para curar los defectos del cartílago articular nace en Suecia, descrita por primera vez en 1994 por el equipo del Dr. Lars Peterson⁶. La implantación de condrocitos autólogos (ACI, *Autologous Chondrocyte Implantation*) supone la primera generación de terapia celular con condrocitos para el tratamiento de los defectos condrales, y se basa en el implante de las células en suspensión. En una primera operación se toma una biopsia de cartílago sano en una zona que no soporte carga, y en una segunda intervención quirúrgica se cubre el defecto condral u osteocondral con periostio extraído de la tibia y se suturan los bordes al cartílago adyacente, inyectando por debajo del mismo el cultivo de condrocitos autólogos. Este método es inocuo, eficaz y en la mayoría de los casos lleva a una regeneración total de la superficie articular mediante la formación de cartílago hialino, rico en colágeno de tipo II y mucopolisacáridos. Esta regeneración del cartílago comporta una reducción considerable del dolor y de la inflamación, y una mejora sustancial en el movimiento de la articulación⁷.

Desde el año 1996 hasta el año 2001, en nuestro centro se han operado 152 pacientes cuya media de edad era de 30 años (rango: 14-56 años), de los cuales 125 eran hombres y 27 mujeres (Figura 2). En cuanto a la localización de la lesión, 146 fueron en la rodilla y 6 en el tobillo. Considerados globalmente, los resultados han sido excelentes y el 70% de los pacientes ha hecho su vida normal, incluso deporte de alta competición. El estudio histológico de una segunda biopsia de estos pacientes confirma que el tejido de reparación es de naturaleza hialina, y las características del tejido demostraron que el lugar del defecto estaba cubierto por un tejido nuevo, con una naturaleza semejante a la del cartílago hialino con colágeno de tipo II, correspondiéndose con los resultados clínicos del paciente.

En algunos casos, la técnica presenta ciertos problemas. En primer lugar, el implante de las células durante el procedimiento quirúrgico es dificultoso, ya que estas se en-

Figura 2. Localización de los implantes de condrocitos en medio líquido (ACI) llevados a cabo en nuestra Unidad de Cartílago.



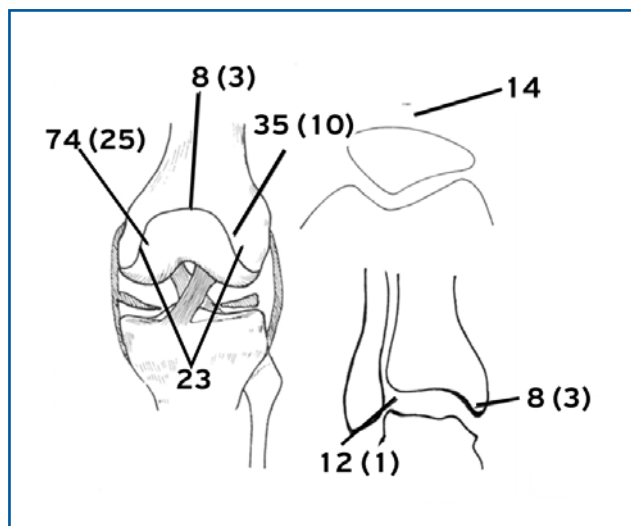
cuentran en un medio líquido y su manejo es complicado. Además, hay que cubrir la zona del implante con periostio, que al ser un tejido vivo puede dar lugar a un crecimiento hipertrófico e incluso una deslaminación del tejido neoformado. Finalmente, una característica negativa de la técnica es que el implante no puede realizarse por vía artroscópica^{8,9}.

Implante de condrocitos autólogos sobre membrana de colágeno: segunda generación

Ante la dificultad de la técnica ACI y la morbilidad asociada, a finales del siglo XX se comenzó a desarrollar una segunda generación del procedimiento, utilizando una membrana de colágeno que actúa como soporte biológico sobre el cual están integrados los condrocitos, naciendo de esta manera el MACI (*Membrane-based Autologous Chondrocyte Implantation*)^{10,11}. Una de las ventajas de la incorporación de la membrana es que la técnica puede realizarse por vía artroscópica, y en un alto porcentaje de los casos se alcanza una regeneración total de la superficie articular mediante la formación de cartílago hialino, rico en colágeno de tipo II¹².

Entre los años 2001 y 2007, en nuestro centro hospitalario se aplicó la técnica MACI a 174 pacientes (122 hombres y 52 mujeres): 154 en la rodilla y 20 en el tobillo

Figura 3. Localización de los implantes de condrocitos en membrana (MACI) llevados a cabo en nuestra Unidad de Cartílago. Entre paréntesis se indican los casos realizados por artroscopia.



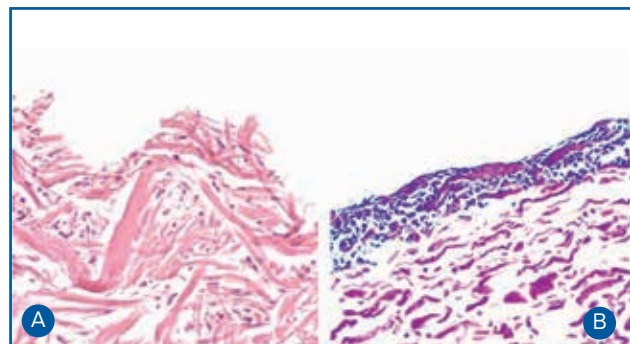
(Figura 3). La edad media de estos pacientes era de 36,7 años (rango: 14-57 años). El tamaño medio del defecto condral fue de 5,2 cm² (rango: 1,9-18,5 cm²). Un 80% de los pacientes tratados con esta técnica tuvieron resultados buenos o excelentes con respecto a la movilidad, el dolor y su reincorporación a las actividades deportivas.

Los resultados obtenidos con esta técnica demostraron un avance con respecto a la técnica ACI en el tratamiento del cartílago articular dañado, debido a la menor morbilidad asociada a ella. Sin embargo, el tejido que se formaba era más blando y con menor celularidad que el tejido normal; de ahí que nos preguntáramos cómo podíamos mejorar la técnica, lo que nos llevó a desarrollar nuestro propio método de tratamiento de las lesiones condrales.

Instant Cemtroc cell: tercera generación

Durante la puesta a punto del método consideramos que sería interesante realizar una modificación de la técnica de MACI. Pensamos que el problema de que el tejido neoformado fuera más blando y tuviera menos células estribaba en que ya de por sí se implantaban menos células que con la técnica ACI. En efecto, para realizar el MACI, las células se cultivan hasta alcanzar los 20 millones (en apro-

Figura 4. Disposición de los condrocitos en la membrana en la técnica MACI (A) y en el ICC (B). Se observa que con el ICC la densidad de condrocitos es mayor y que estos se disponen en la superficie del biomaterial.



ximadamente 6 semanas de cultivo), que es la cantidad que se aplica en la membrana de colágeno de 20 cm², por lo que la densidad celular es de 1 millón de células por cm². Por tanto, con esta técnica, para una lesión de 2 × 2 cm² se estarían implantado realmente 4 millones de células, y “desperdiándose” 16 millones.

La modificación que se propuso, a la que dimos el nombre de Instant Cemtroc cell (ICC), se basaba en aumentar la densidad celular en la membrana. Este procedimiento consistía en medir durante la operación el tamaño de la lesión y recortar la membrana según el tamaño y la forma de esta. Una vez recortada la membrana, todo el cultivo de condrocitos autólogos se aplicaría sobre ella, se esperaría el tiempo necesario para su absorción y posteriormente se implantaría al paciente, con lo que se aprovecharían todas las células obtenidas en el cultivo.

La mejora de esta técnica está basada en el aumento de la densidad celular del implante, promoviendo de esta manera la existencia de un gran número de células en la zona lesionada que intervendrían en la regeneración del tejido dañado. En la Figura 4 puede verse la diferencia en la densidad celular que se implanta con el MACI (Figura 4 A) con respecto al ICC (Figura 4 B).

Para ensayar la validez del método realizamos un proyecto de investigación cuyo objetivo principal era comparar la eficacia del MACI, el ICC y el implante de células mesenquimales en la regeneración de un cartílago hialino articular en un modelo animal¹³. Se incluyeron 15 ovejas de 2-3 años divididas en tres grupos de cinco: grupo 1, implante de 1 millón de condrocitos; grupo 2, implante de 5 millones de condrocitos; y grupo 3, implante de 5 millones de células madre mesenquimales obtenidas de la grasa de

Tabla 2. Indicaciones para el implante de condrocitos autólogos con la técnica ICC.

- Pacientes de 16 a 55 años de edad.
- Sin antecedentes de enfermedad reumática ni inmunitaria.
- Lecho óseo en buen estado.
- Cartílago dañado (grado III) o desprendido (grado IV).
- Lesiones osteocondrales sintomáticas de larga evolución; no contraindica la técnica la extensión de la lesión osteocondral.
- Fibrocartílago de reparación doloroso.
- Lesiones condrales que precisan la reposición de cartílago hialino y no es previsible su mejoría con el tiempo.

Hoffa. En todos los animales del estudio, el implante celular se comparó con tejido cartilaginoso hialino normal tomado de cada animal y con microfracturas, realizadas también a cada uno de los animales. Tras el desarrollo experimental se comprobó que el tejido formado tras el tratamiento con microfracturas o células madre mesenquimales correspondía a fibrocartílago, con expresión predominante de colágeno de tipo I y prácticamente ausencia de expresión de colágeno de tipo II y agregano. En cambio, en los animales en los que se implantaron condrocitos (1 millón o 5 millones), el tejido formado tenía una arquitectura de cartílago hialino, con una alta expresión de colágeno de tipo II y agregano. La diferencia entre ambos grupos era que el tejido formado tras el implante de 5 millones de condrocitos era más similar al cartílago normal que el formado tras el implante de 1 millón de células. Por tanto, se puede concluir que el aumento de la densidad celular implantada influye positivamente en la calidad histológica y molecular del cartílago formado¹³. En la Tabla 2 se recogen las indicaciones para la realización de esta técnica; de forma resumida, los pacientes deben ser de 16 a 55 años de edad y tener un defecto condral de grado III o IV⁴.

Desde principios del año 2010 hasta el momento se han tratado más de 160 casos con ICC, tanto en la rodilla como en el tobillo, y actualmente se ha incluido también la cadera. En estos momentos se están analizando los resultados de los primeros 50 casos de rodilla, con un seguimiento de hasta 2 años, y podemos concluir que, en conjunto, el porcentaje de resultados buenos o excelentes con la técnica de ICC asciende al 85-90% (manuscrito en preparación).

Utilización de células madre mesenquimales

Las células mesenquimales son un grupo de células madre adultas semejantes a los fibroblastos, adherentes en cultivo y que poseen la capacidad de diferenciarse *in vitro* a células de origen mesodérmico, como osteocitos, condrocitos y adipocitos. Este tipo de células fue aislado por primera vez de la médula ósea, pero en los últimos años se han identificado en numerosos tejidos de origen mesenquimal, tales como el tejido adiposo, el páncreas, el hígado, el músculo esquelético, la dermis, la membrana sinovial, la sangre de cordón umbilical, etc. Debido a ello, diversos estudios han identificado este grupo de células con diferentes nombres, como células de estroma medular, unidades de colonias fibroblastoides o células adultas progenitoras multipotentes. Aunque, como ya se ha comentado, estas células se encuentran en multitud de órganos y tejidos, las fuentes más habituales para su obtención son el tejido adiposo obtenido por liposucción, la médula ósea y la sangre de cordón umbilical.

Para ser consideradas como tales, las células madre mesenquimales han de tener tres características: 1) deben ser adherentes en cultivo, y por tanto “pegarse” al plástico de las placas o frascos de cultivo, donde proliferan formando una monocapa; 2) deben expresar los antígenos CD73, CD90 y CD105 en ausencia de antígenos hematopoyéticos como CD34 o CD45, marcadores de monocitos, macrófagos y linfocitos B; y 3) bajo condiciones de cultivo estándar deben poder diferenciarse a osteoblastos, adipocitos y condrocitos¹⁴.

Estas células han sido probadas en multitud de ensayos clínicos y en estudios en todo el mundo para tratar numerosas dolencias. Con respecto a los defectos del aparato músculo-esquelético, se han utilizado en lesiones musculares¹⁵, roturas óseas¹⁶ y lesiones de ligamentos y tendones¹⁷. En el tratamiento de las lesiones del cartílago articular, este tipo celular ha sido ampliamente utilizado en distintas circunstancias y con resultados dispares. Hoy en día se admite que las células madre mesenquimales poseen la capacidad de diferenciarse *in vitro* a otros tipos de células de origen mesenquimal, pero que esta capacidad es muy limitada *in vivo*. En los estudios en los que estas células han mostrado beneficio clínico, este se debe fundamentalmente a que poseen un efecto inmunomodulador y podrían, de alguna manera, intervenir en la mitigación del dolor, pero su papel en la regeneración de nuevos tejidos es muy discutido¹⁸.

Su uso directo en las lesiones del cartílago articular evitaría una primera cirugía para tomar una biopsia de cartílago sano, aunque no se eliminaría la necesidad de realizar una cirugía para tomar tejido fuente de estas células, como tejido adiposo o médula ósea. Otra posibilidad sería la manipulación de estas células *in vitro* añadiendo al medio de cultivo factores de diferenciación celular para conseguir que se conviertan en condrocitos en el laboratorio, que serían los que se implantarían. En este sentido, también hay publicados numerosos estudios en los que inevitablemente no se consigue que las células diferenciadas *in vitro* produzcan cartílago hialino¹⁹. En ambos casos (utilización directa de células madre mesenquimales o después de su diferenciación en el laboratorio), el tejido que se consigue producir es un cartílago fibroso con abundancia de colágeno de tipo I en lugar de cartílago hialino con predominio de colágeno de tipo II.

Futuro de la terapia celular para el tratamiento del cartílago

Como ya se ha comentado, en la actualidad, el único tratamiento efectivo que existe para las lesiones del cartílago articular es la terapia celular basada en el empleo de cultivos de condrocitos autólogos. Es la única técnica que es capaz de replicar el cartílago articular, pero presenta la limitación de que, para su aplicación, se requieren dos cirugías: una primera de toma de muestra y una segunda de implante de las células.

Utilización de células madre pluripotenciales inducidas (iPS)

La obtención de estas células en ratones fue descrita por primera vez en 2006, y en humanos en 2007, por el equipo del Dr. Yamanaka en Japón²⁰. Conceptualmente, el esquema es muy sencillo: si queremos hacer medicina regenerativa deberíamos disponer de una fuente de células que fueran capaces de dar lugar a todos los diferentes tipos celulares del organismo. El único tipo celular que puede hacerlo es el cigoto (único tipo celular totipotente). A lo largo del desarrollo embrionario, a medida que el cigoto se va dividiendo, las células resultantes van disminuyendo o cambiando la potencialidad de diferenciación; así, en estos primeros estadios embrionarios, las células resultantes son pluripotentes. A diferencia de las células madre mesenqui-

males adultas, que solo pueden diferenciarse a células de la misma hoja embrionaria, estas células embrionarias pluripotentes son capaces de diferenciarse a células de las tres hojas embrionarias (endodermo, mesodermo y ectodermo). Por tanto, disponer de estas células sería un gran paso en el camino de la curación de enfermedades mediante terapia celular. En cualquier animal, incluido el ser humano, la fuente natural de estas células es el embrión, que se destruiría durante su obtención, lo cual presenta problemas éticos.

El descubrimiento realizado por el grupo de Yamanaka en 2006, junto con los trabajos del biólogo del desarrollo Gurdon, abrieron la posibilidad de la desdiferenciación *in vitro* de células adultas como fuente de células embrionarias pluripotentes. En el año 2012, ambos investigadores fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. Estas células iPS se obtienen a partir de células adultas ya diferenciadas como células de la piel, del tracto urinario o de cualquier otra procedencia, produciendo la expresión de una serie de genes exógenos que provocan la desdiferenciación de las células hacia un estado pluripotente, capaz de, mediante el tratamiento adecuado, diferenciarse hacia el tipo celular que nos interese. Estos genes exógenos cuya expresión se induce son factores de transcripción, tales como Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4, capaces de desdiferenciar una célula adulta para convertirla en una célula embrionaria. Este proceso de desdiferenciación recibe también el nombre de reprogramación celular.

La estrategia que se seguiría en este caso para evitar la primera cirugía sería obtener de un paciente con lesiones de cartílago una pequeña muestra de piel o, mejor aún, de células del tracto urinario, que se reprogramarían en el laboratorio a células iPS. Posteriormente, estas células iPS, cultivadas en presencia de determinadas sustancias, se reconducirían a condrocitos. La estrategia para producir condrocitos se basa en los eventos que ocurren durante el desarrollo embrionario del tejido cartilaginoso. En primer lugar se obtienen células iPS (pluripotentes), que son diferenciadas a mesodermo y de ahí a condrocitos.

Actualmente se está evaluando el papel de varias citocinas, inhibidores como la dorsomorfina (un inhibidor de los receptores tipo I de las proteínas morfogenéticas óseas [BMP, *Bone Morphogenetic Proteins*] y factores de crecimiento como el factor de crecimiento y diferenciación 5 (GDF5, *Growth and Differentiation Factor 5*) y el factor transformante del crecimiento b3 (TGFb3, *Transforming Growth Factor b3*). La inhibición de los receptores de BMP tipo I en etapas tardías del proceso parece incrementar fuertemente la aparición de tejido cartilaginoso. Así, a las 2 semanas de

inducción se producen nódulos ricos en colágeno de tipo II y glucosaminoglicanos muy similares al tejido cartilaginoso hialino (Figura 5). Además, los estudios de expresión génica han demostrado que esos nódulos expresan genes como Sox9, Sox5 y Sox6, colágeno de tipo II y agregano, propios del fenotipo condrocítico. Uno de los mayores problemas de la amplificación y la producción *in vitro* de condrocitos reside en la pérdida del fenotipo de cartílago hialino y la aparición de cartílago fibroso, hipertrofia y dediferenciación. El cartílago producido *in vitro* parece estar en un estado inmaduro, y para conseguir un tejido estable y funcional, capaz de integrarse en cartílago del paciente y reparar la lesión, podrían seguirse las siguientes estrategias:

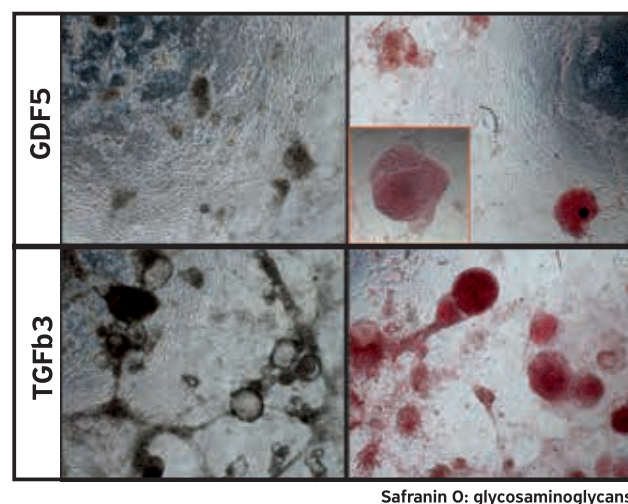
- Producción de tejido complejo en cultivos 3D: se basaría en dotar a las células de una matriz y una estructura semejante a la fisiológica para ayudar a la maduración del tejido.
- Cultivo en suspensión de los nódulos obtenidos en cultivo seguido del trasplante de progenitores de condrocitos humanos en embriones de pollo: esta técnica consiste en la utilización de un embrión en desarrollo como incubadora para la producción de órganos y tejidos humanos. De esta manera se utiliza el embrión de pollo para trasplantar precursores de condrocitos humanos obtenidos en cultivo, que se integrarán y formarán tejido cartilaginoso, y que luego podrían ser implantados en los pacientes.

Todos estos trabajos se encuentran en fase experimental y son un primer paso para lograr la aplicación de la terapia celular en la curación de enfermedades. En un futuro, es de esperar que esta tecnología pueda aplicarse para el tratamiento de otras lesiones de tejidos del aparato locomotor, como lesiones musculares, ligamentosas y tendinosas.

Conclusiones

En cualquier terapia celular para el tratamiento de las lesiones del cartílago articular, las células implantadas deben organizarse de la mejor manera para sintetizar una matriz extracelular que responda adecuadamente a las tensiones biomecánicas a las que está sometido este tejido. En la actualidad, el implante de condrocitos es el único tratamiento capaz de regenerar cartílago de la variedad hialina, que es el cartílago funcional de las articulaciones, rico en colágeno de tipo II y agregano. Esta técnica ha demostrado su eficacia tanto a corto como a largo plazo, y con su

Figura 5. Tras las 2 semanas de inducción de las células iPS, aplicando dorsomorfina, se observa la formación de nódulos positivos para safranina O, que tiñe de color rojizo los glucosaminoglicanos presentes en el tejido cartilaginoso.



Safranin O: glycosaminoglycans

evolución desde el implante de células en suspensión (ACI) hasta el implante a alta densidad en membrana de colágeno porcino I/III (ICC), el porcentaje de buenos resultados ha ido aumentando progresivamente. El problema que presentan estas técnicas de implantes de condrocitos autólogos es la morbilidad asociada a la necesidad de realizar una primera cirugía de toma biopsia. Dada su facilidad de obtención, una primera vía que comenzó a investigarse para evitar esta primera cirugía fue la utilización de células madre mesenquimales. España ha sido un país pionero en la utilización de células madre mesenquimales para el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas las relacionadas con las lesiones en el cartílago articular. Sin embargo, a pesar de las expectativas originadas, los resultados obtenidos no han cumplido con ellas. Gracias al desarrollo de la tecnología para la reprogramación de celular, ante nosotros se abren las puertas para una innovación dentro de la medicina regenerativa, que se basa en la utilización de unas células con características similares a las embrionarias y que, por tanto, en principio serían capaces de regenerar cualquier tejido del organismo. Sin embargo, hasta poder utilizarlas en la clínica para el tratamiento de pacientes todavía han de pasar muchos años y llevar a cabo una gran cantidad de estudios para demostrar que son eficaces, y sobre todo que su utilización es segura. Hasta entonces, en nuestra experiencia, la mejor alternativa terapéutica en cuanto a terapia celular para el tratamiento de las lesiones del cartílago

articular es el implante de condrocitos autólogos con alta densidad celular (ICC).

Bibliografía

1. Jiménez Collado J, Guillén García P, Sobrado Pérez J. *Rodilla: morfogénesis, anatomía clínica y vías de acceso*. Madrid: Mapfre; 1994.
2. Anderson DD, Brown TD, Radin EL. The influence of basal cartilage calcification on dynamic juxtaarticular stress transmission. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;286:298-307.
3. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 1997;13:456-60.
4. Hjellev K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 2002;18:730-4.
5. Aroen A, Loken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med*. 2004;32:211-5.
6. 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.
7. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:2105-12.
8. Kreuz PC, Steinwachs M, Erggelet C, Krause SJ, Ossendorf C, Maier D, et al. Classification of graft hypertrophy after autologous chondrocyte implantation of full-thickness chondral defects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:1339-47.
9. Dewan AK, Gibson MA, Elisseff JH, Trice ME. Evolution of autologous chondrocyte repair and comparison to other cartilage repair techniques. *Biomed Res Int*. 2014;2014:272481.
10. Bartlett W, Gooding CR, Carrington RW, Skinner JA, Briggs TW, Bentley G. Autologous chondrocyte implantation at the knee using a bilayer collagen membrane with bone graft. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87:330-2.
11. Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, et al. 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;87:640-5.
12. Guillén-García P, Rodríguez-Iñigo E, Aráuz S, Guillén-Vicente M, Guillén-Vicente I, Caballero-Santos R, et al. Nuestra experiencia con la técnica de implante de condrocitos autólogos para el tratamiento de lesiones condrales: resultados de 50 pacientes a 2 años de seguimiento. *Revista Española de Artroscopia y Cirugía Articular*. 2015;22:120-5.
13. Guillén-García P, Rodríguez-Iñigo E, Guillén-Vicente I, Caballero-Santos R, Guillén-Vicente M, Abelow S, et al. Increasing the dose of autologous chondrocytes improves articular cartilage repair: histological and molecular study in the sheep animal model. *Cartilage*. 2014;5:114-22.
14. Freitag J, Bates D, Boyd R, Shah K, Barnard A, Huguenin L, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy - a review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:230.
15. Endo T. Molecular mechanisms of skeletal muscle development, regeneration, and osteogenic conversion. *Bone*. 2015;80:2-13.
16. Shao J, Zhang W, Yang T. Using mesenchymal stem cells as a therapy for bone regeneration and repairing. *Biol Res*. 2015;48:62.
17. Ramdass B, Koka PS. Ligament and tendon repair through regeneration using mesenchymal stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2014;10:84-8.
18. Zlotnicki JP, Geeslin AG, Murray IR, Petrigliano FA, LaPrade RF, Mann BJ, et al. Biologic treatments for sports injuries. II. think tank-current concepts, future research, and barriers to advancement. Part 3: articular cartilage. *Orthop J Sports Med*. 2016;4:2325967116642433.
19. Somoza RA, Welter JF, Correa D, Caplan AI. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells: challenges and unfulfilled expectations. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014;20:596-608.
20. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663-76.

Viscosuplementación: ¿son todos los ácidos hialurónicos iguales?

Pedro A. Martínez Victorio

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Correspondencia:

Pedro A. Martínez Victorio

E-mail: pmartinezvi@secot.es

Resumen

La terapia mediante infiltraciones de ácido hialurónico intraarticulares entra a formar parte del arsenal terapéutico de la artrosis y de la patología cartilaginosa en general. Con el fin de una puesta al día sobre dicha materia se repasa la bibliografía más reciente y se comentan los datos de mayor evidencia científica.

Introducción

La utilidad de la condroprotección en general y de la viscosuplementación en particular sigue hoy en día en controversia. Y esto es así por dos motivos. Por un lado, debido a las recomendaciones generales de distintas sociedades e instituciones con respecto a la falta de evidencia científica para su uso, sobre todo en referencia al tratamiento oral con condroitina y glucosamina. Por otro, por la gran variabilidad de productos empleados, dosis y cantidades administradas, que hacen que los resultados generales no sean homogéneos y, por tanto, carezcan de validez estadística.

Parece lógico entender que si en la osteoartritis se degrada el cartílago articular debido a una alteración de la viscoelasticidad del líquido sinovial y de la síntesis de ácido hialurónico (AH) que reduce significativamente su concentración y peso molecular, todo lo que implique la restauración de las características biológicas de ese líquido sinovial

va a ser beneficioso para el control de la evolución de la artrosis. Sin embargo, no todos los autores inciden en los beneficios de la viscosuplementación.

Recomendaciones de distintas sociedades científicas

Las guías publicadas por la **American Academy of Orthopedic Surgeons** en 2013¹ y aún vigentes, manifiestan una fuerte recomendación de no usar AH en general para pacientes con artrosis sintomática de la rodilla. Sin embargo, solo incluyen 14 estudios y con algún sesgo² como para que la interpretación sea considerada de obligatorio cumplimiento. Además, reconocen que cuando se diferencian AH de bajo y alto peso molecular sí se encuentran diferencias significativas a favor de estos últimos, sobre todo en referencia al Hyal G-F 20.

Como conclusiones de la biblioteca **Cochrane**³, la viscosuplementación es un tratamiento efectivo en la artrosis de rodilla que mejora el dolor, la función y la evaluación global del paciente, aunque reconoce que existe una gran variabilidad según el producto empleado, con escasos estudios comparativos significativos entre ellos, y que por tanto debemos ser cautelosos al establecer conclusiones categóricas. A pesar de ello, en alguno de los estudios analizados se describen ciertas ventajas del Hylan GF-20 sobre otros AH. Con respecto a la artrosis de tobillo⁴, también concluyen que puede recomendarse para pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento analgésico.

El grupo de los **Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)** confirma la eficacia de la viscosuplementación, con escasos efectos adversos, sobre la función en pacientes mayores de 65 años con artrosis de rodilla⁵. No analiza los diferentes AH.

La **European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)** recomienda el AH intraarticular como segunda línea de tratamiento de la artrosis de rodilla, tras el fracaso del tratamiento inicial médico con analgésicos⁶. Reconoce que la magnitud del efecto clínico puede ser diferente según el tipo de AH utilizado, e insta a realizar futuros estudios para demostrar dicha observación. En contra de los compuestos de alto peso molecular está la posibilidad de una reacción local pospunción, considerada como un pequeño efecto adverso local descrito en la literatura con menos de un 5% de incidencia.

La **American Medical Society of Sports Medicine (AMSSM)** también recomienda el uso de AH en pacientes seleccionados con artrosis de rodilla⁷, confirmando una mejor respuesta que con las infiltraciones con corticosteroides clásicas.

Otros estudios

En general, muchos autores confirman la seguridad y la eficacia de las infiltraciones articulares de AH^{3,8,9}, sobre todo en la artrosis de rodilla y en particular con Hylan GF-20¹⁰. Sin embargo, en un metaanálisis reciente, Strand *et al.*⁸ no encuentran diferencias entre los AH autorizados y no autorizados en los Estados Unidos. También es constante la referencia a mejores resultados y de mayor duración que con las infiltraciones de corticoides^{7,11}. De los pocos trabajos que comparan los distintos AH, destaca el metaanálisis realizado por Altman *et al.*¹² con 68 estudios, considerando

que a pesar de la similitud de los AH no todos los productos deberían ser incluidos en el mismo grupo terapéutico. Los de más de 3 millones de Dalton son más efectivos que los de menos peso molecular, pero con mayor posibilidad de reacción local pospunción, y los derivados de fermentación biológica demuestran tener menos efusión articular y menos reacción local. En la Tabla 1 se indican las características de los distintos AH más utilizados en forma de una sola administración.

Sorprenden los hallazgos de Jevsevar *et al.*¹³, que son de los pocos autores que no encuentran diferencias clínicas importantes con el empleo de AH en comparación con placebo.

Con respecto al coste-efectividad de la viscosuplementación frente al tratamiento convencional médico oral, Rosen *et al.*¹⁴ han demostrado la superioridad de los AH, sin contemplar la posibilidad de que puedan retrasar e incluso evitar la implantación final de una artroplastia de rodilla, que también se ha comunicado en otros estudios^{15,16}.

En los últimos años han proliferado distintas sustancias para aplicarlas intraarticularmente, referenciadas como condroprotectoras, basadas en moléculas como el colágeno o geles sintéticos, pero aún no se dispone de trabajos aleatorizados ni metaanálisis que avalen su uso. Sobre los AH de última generación diseñados mediante bioingeniería, el Hylan GF-20 y otros AH tienen la gran ventaja del tiempo de evolución, con estudios aleatorizados desde hace más de 20 años¹⁷.

Otro tipo de infiltraciones que pueden ser útiles en la artrosis y que están muy de moda en la actualidad son las de plasma rico en plaquetas (PRP). Existen estudios que parecen demostrar una mayor efectividad de estas en comparación con el AH^{18,19}, aunque la gran variabilidad de las características de los plasmas hacen que los resultados deban interpretarse con cautela. Nguyen *et al.*²⁰ concluyen que no existe una recomendación para su uso en la gonartrosis tras analizar más de una veintena de estudios aleatorizados y controlados publicados desde 2012. También se ha descrito la combinación de ambos tipos de infiltraciones en la artrosis de cadera, que es una pauta terapéutica atractiva y previsiblemente útil en pacientes seleccionados²¹.

Un paso más allá en la utilidad del Hylan GF-20 es la artrosis postraumática. Liu *et al.*²² comprueban una atenuación en la progresión de dicho proceso degenerativo con su uso en un estudio con ratas a las que seccionaron el ligamento cruzado anterior asociado y les realizaron una meniscectomía. Sin duda puede ser una sugerente alternativa en pacientes más jóvenes con patología menisco-ligamentosa crónica de rodilla.

Tabla 1. Características de algunos de los ácidos hialurónicos de una sola administración más utilizados.

	Principio activo	Concentración / cantidad	Peso molecular	Origen	Posología	Duración de la eficacia*	Referencias en PubMed
Synvisc one®	Hilano G-F 20	48 mg/6 ml	6 mill. Da	Aviar	1	Hasta 12 meses	99
Durolane®	Hialurónico estabilizado	60 mg/3 ml	1 mill. Da	Biosíntesis	1	6 meses	11
Synocrom forte one®	Hialuronato sódico	20 mg/4 ml	2,1 mill. Da	Biofermentación	1	6 meses	0
Hyalone®	Hialuronato sódico	60 mg/4 ml	1,5-2 mill. Da	Biofermentación	1	NE	2
Suplasyn 1-Shot®	Hialuronato sódico	60 mg/6 ml	NE	Biofermentación	1	NE	1
Ostenil plus®	Hialuronato sódico	40 mg/2 ml	1-2 mill. Da	Biofermentación	1-3	NE	0
Adant one®	Hialuronato sódico	49 mg/5 ml	NE	Biofermentación	1	NE	13
Viscoplus gel®	Hialuronato sódico	75 mg/3 ml	2,5 mill. Da	Biofermentación	1-2	NE	0
Arthrum H2,5%®	Hialuronato sódico	75 mg/3 ml	2,8 mill. Da	Biofermentación	1	NE	3
Renehavis®	Hialuronato sódico x 2	22 mg/1,4 ml	1 y 2 mill. Da	Biosíntesis	3	NE	0
Crespine gel®	Hialuronato reticulado	28 mg/2 ml	NE	Biofermentación	1	NE	1

NE: no especificado. *Duración de la eficacia según la ficha técnica del producto.

Bibliografía

1. Brown GA. AAOS Clinical Practice Guideline. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21:577-9.
2. Miller LE, Block JE. US-approved intrarticular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis and Musculoskelet Disord.* 2013;6:57-63.
3. Bellany N, Campbell J, Welch V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosuplementación para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD005321.
4. Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD010643.
5. Newberry SJ, Fitzgerald JD, Maglione MA, O'Hanlon CE, Booth M, Motala A, et al. Systematic review for effectiveness of hyaluronic acid in the treatment of severe degenerative joint disease of the knee. Technology assessment report. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Jul 23.
6. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4 Suppl):S28-33.
7. Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI. AMSSM Scientific Statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Clin J Sports Med.* 2016;26:1-11.
8. Strand V, McIntire LF, Beach WR, Miller LE, Block JE. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *J Pain Res.* 2015;8:217-28.
9. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BR Jr, Cole BJ, et al. Is local viscosupplementation

- injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee. A systematic review of overlapping meta-analysis. *Arthroscopy*. 2015;31:2036-45.
10. Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing Hylan GF-20, a high molecular-weight hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5633-40.
 11. Askari A, Gholami T, NaghiZadeh MM, Farjam M, Kouhpayeh SA, Shahabfard Z. Hyaluronic acid compared with corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized control trail. *Springerplus*. 2016;5:442.
 12. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med*. 2016;44:2158-65.
 13. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review of the evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97:2047-60.
 14. Rosen J, Sancheti P, Fierlinger A, Niazi F, Johal H, Bedi A. Cost-effectiveness of different forms of intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Adv Ther*. 2016;6:998-1011.
 15. Ong KL, Anderson AF, Niazi F, Fierlinger AL, Kurtz SM, Altman RD. Hyaluronic acid injections in Medicare knee osteoarthritis patients are associated with longer time to knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31:1667-73.
 16. Altman R, Fredericson M, Bhattacharyya SK, Bisson B, Abbott T, Yadalam S, *et al*. Association between hyaluronic acid injections and time-to-total knee replacement surgery. *J Knee Surg*. 2016;29:564-70.
 17. Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritic knee with hylan: a treatment schedule study. *Curr Ther Res*. 1994;55:220-32.
 18. Duymus TM, Mutlu S, Demek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Apr 7. [Epub ahead of print]
 19. Sadabad NH, Behzadifar M, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan HR. Efficacy of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Electron Physician*. 2016;8:2115-22.
 20. Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Poiraudau S, Rannou F. Evidence and recommendations for use if intra-articular injections for knee osteoarthritis. *Ann Rehabil Med*. 2016;59:184-9.
 21. Dallari D, Stagni C, Rani N, Sabbioni G, Pelotti P, Torricelli P, *et al*. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am J Sports Med*. 2016;44:664-71.
 22. Liu CC, Su LJ, Tsai WY, Sun HL, Lee HC, Wong CS. Hylan GF-20 attenuates posttraumatic osteoarthritis progression: association with upregulated expression of the circadian gene NPAS2. *Life Science*. 2015;141:20-4.

Lesiones condrales asociadas a patología del ligamento cruzado anterior. Abordaje terapéutico

Joan C. Monllau^{1,2}, Juan I. Erquicia², Vicente Sanchis-Alfonso³

¹Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Barcelona. ²Unidad de Rodilla. Institut Català de Traumatologia i Medicina de l'Esport (ICATME). Hospital Universitari Dexeus. UAB. Barcelona. ³Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Arnau de Vilanova y Hospital 9 de Octubre. Valencia.

Correspondencia:

Joan C. Monllau

E-mail: jmonllau@parcdesalutmar.cat

Resumen

Las lesiones condrales en la rodilla se asocian frecuentemente a la rotura del ligamento cruzado anterior (LCA). En muchas ocasiones este tipo de lesiones no se diagnostican hasta el momento de la intervención, pues la resonancia magnética tiene una sensibilidad limitada, excepto para el edema óseo, y predomina la clínica de inestabilidad. Los tratamientos para el cartílago en estas lesiones combinadas no difieren de los empleados en las lesiones aisladas, aunque a menudo se abusa de las técnicas de estimulación medular. Mientras que los resultados actuales de la cirugía de la inestabilidad son bastante buenos, se consideran imperfectos para el cartílago, porque en la mayoría de las reparaciones se genera un fibrocartílago de reparación con poca durabilidad. En suma, las lesiones cartilaginosas asociadas a la rotura del LCA parecen conducir a peores resultados tras la reconstrucción del ligamento, y su tratamiento definitivo es todavía materia de debate.

Introducción

La rotura del ligamento cruzado anterior (LCA) de la rodilla es una lesión común, especialmente en la población joven que practica deporte (Figura 1). En los Estados Unidos se contabilizan unas 250.000 roturas del LCA al año en la población general, de las que aproximadamente la mitad son intervenidas quirúrgicamente. En una población joven seleccionada, como son los deportistas universitarios, esta lesión llega a afectar al 25,4%^{1,2}.

La lesión del LCA conlleva frecuentemente lesiones asociadas, ya sea en los meniscos o en el cartílago articular^{3,4}. Maffulli *et al.*⁵ hallaron un 43% de lesiones condrales, de espesor completo, en una serie de 378 rodillas con lesión aguda del LCA. En una revisión sistemática que evaluó estudios de prevalencia de lesiones del cartílago articular en atletas, Flanigan *et al.*⁶ encontraron lesiones condrales hasta en el 30% de las rodillas en las que se había reconstruido el LCA.

Las lesiones condrales están causadas por degradación del cartílago articular en respuesta a estímulos metabólicos, genéticos, vasculares o traumáticos. En el contexto de la lesión del LCA, las lesiones asociadas ocurren en el momento del traumatismo inicial o bien se desarrollan con el tiempo en la rodilla inestable (Figura 2), y pueden acabar contribuyendo a la degeneración articular artrósica (Figura 3).

Aunque las lesiones condrales pueden encontrarse en cualquier compartimento de la rodilla, se han encontrado

Figura 1. Imagen artroscópica de la región intercondílea de una rodilla derecha, que muestra la ausencia del ligamento cruzado anterior.



Figura 2. Imagen artroscópica de una rodilla con rotura del ligamento cruzado anterior asociada a lesión meniscal medial y fisuración del cartílago del cóndilo femoral.

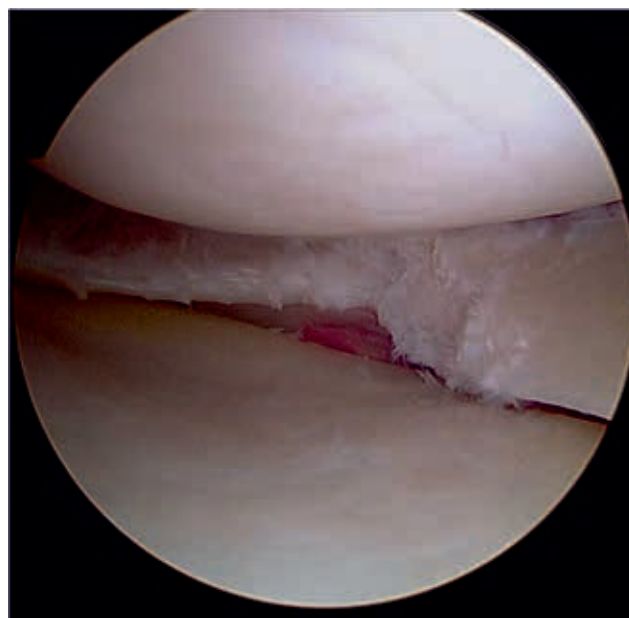
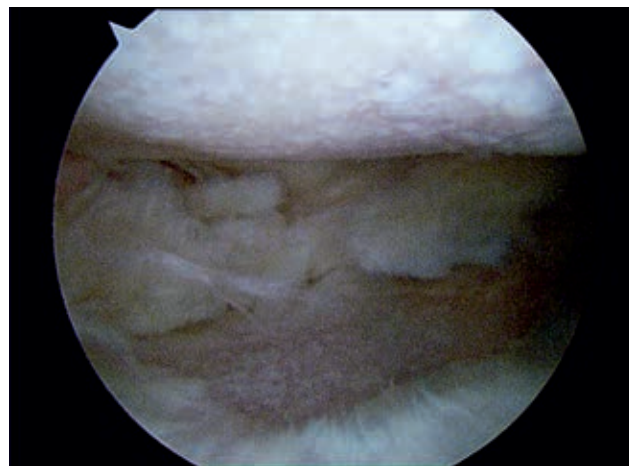


Figura 3. Imagen artroscópica del compartimento lateral de una rodilla con inestabilidad del ligamento cruzado anterior de larga evolución. Nótese la degeneración articular artrósica.



predominantemente en la articulación femoropatelar y en la zona de carga del cóndilo femoral medial⁵⁻⁷. La edad del paciente, el índice de masa corporal (IMC) y el tiempo transcurrido desde la lesión se consideran importantes predictores de la aparición de lesiones condrales, con un aumento exponencial de la probabilidad de aparición a medida que aumenta el tiempo de evolución desde el momento de la lesión⁷⁻⁹. Finalmente, la probabilidad de hallar lesiones graves

en el cartílago (grados III y IV de Outerbridge), en especial en los compartimentos lateral y femoropatelar, aumenta en la cirugía de revisión si se compara con la cirugía primaria del LCA¹⁰. Sin embargo, en la cirugía de revisión, la aparición de lesiones condrales muestra una interrelación compleja con otras condiciones articulares, como son la integridad de los meniscos, el alineamiento de la extremidad y el IMC¹¹.

Mientras que las lesiones del LCA tienen un protocolo de diagnóstico y tratamiento muy establecido, las lesiones condrales concomitantes, pese a su frecuencia y limitada capacidad de curación, tienen un abordaje más controvertido. En este artículo se repasan algunos de los conocimientos actuales sobre la lesión del cartílago, su sintomatología y su diagnóstico, así como el tratamiento y los resultados de esta asociación lesional.

Lesión del cartílago articular

El edema o contusión ósea (EO) se asocia a menudo a la lesión del LCA y es el resultado de un traumatismo directo o de fuerzas de cizallamiento aplicadas al hueso¹². La prevalencia estimada de EO en los pacientes con rotura del LCA es del 80% aproximadamente y se observa sobre todo en el compartimento lateral (Figura 4), tanto en el cóndilo

Figura 4. Resonancia magnética coronal de una rodilla con lesión aguda del ligamento cruzado anterior, en secuencia T1. Típica imagen de edema óseo en la parte más posterior del platillo tibial lateral.



femoral como en el platillo tibial¹³. Aunque su relación con una posible lesión condral suprayacente no está totalmente aclarada, algunos autores han observado lesiones condrales 12 meses después del traumatismo inicial a pesar de la curación, o posible desaparición, del EO¹⁴. Por tanto, no puede descartarse que las actividades de alto impacto en las rodillas con EO tengan un papel en el desarrollo de gonartrosis tras la lesión del LCA, por lo que debería tenerse en cuenta este parámetro durante el proceso de rehabilitación de la rodilla intervenida del LCA¹⁵.

Las lesiones condrales pueden afectar a todo o parte del espesor del cartílago. Aunque pueden originarse durante el traumatismo inicial, por la contusión, también pueden aparecer con el tiempo debido a la inestabilidad o, como ya se ha comentado, relacionadas con el EO. Sin embargo, atendiendo a la literatura disponible, parece que el principal riesgo para la lesión del cartílago, o para la progresión de su daño, se relaciona principalmente con la lesión meniscal tanto en la cirugía primaria del LCA como en la de revisión¹⁰.

Sintomatología

El diagnóstico clínico de la lesión condral puede ser difícil de realizar porque la sintomatología muchas veces es insidiosa, en especial cuando se trata de lesiones de espesor parcial. Los síntomas de la lesión condral asociada a la rotura o la inestabilidad crónica del LCA no suelen ser tan prominentes como los de una rotura de menisco sintomática ni como los de la inestabilidad inherente al déficit del LCA¹⁶. La sintomatología puede incluir derrame articular intermitente, dolor de características mecánicas, bloqueo y ruidos articulares. Estos síntomas causan limitaciones para el trabajo, las actividades de la vida diaria y las actividades recreativas y deportivas, y pueden progresar con el tiempo, en particular cuando la lesión condral evoluciona hacia un cuadro clínico de gonartrosis¹⁷. Sin embargo, incluso en lesiones condrales focales, a menudo las quejas del paciente son peores que las propias del déficit del LCA y la calidad de vida puede verse gravemente afectada¹⁷.

Diagnóstico

En la actualidad, la prueba de imagen más fiable para el diagnóstico de las lesiones condrales es sin duda la resonancia magnética (RM)¹⁶, aunque su especificidad no supera el 45%¹⁸. Sin embargo, cuando se compara la RM con la

visión directa (hallazgos artroscópicos) parece que puede infraestimar el tamaño de estas lesiones, incluso cuando son de espesor completo (Outerbridge 3 y 4), en aproximadamente 1,04 cm² de superficie, por lo que resulta difícil sacar conclusiones sobre su utilidad clínica real para decidir preoperatoriamente la estrategia terapéutica más idónea¹⁹.

En resumen, un considerable número de lesiones condrales pueden pasar desapercibidas para la RM y, en consecuencia, no ser detectadas hasta la artroscopia, por lo que esta sigue siendo considerada el método de referencia para su diagnóstico¹⁸.

Tratamiento

El tratamiento de las lesiones condrales asociadas a la lesión del LCA no difiere del que se realiza en las lesiones aisladas, es decir, que tanto las técnicas de estimulación medular como los trasplantes osteocondrales autólogos (mosaicoplastias) o alogénicos, y las diferentes técnicas de implante de condrocitos, son utilizados habitualmente²⁰.

Dado el importante número de lesiones condrales que se encuentran incidentalmente durante la reparación del LCA¹⁸, se observa una tendencia al abuso de las técnicas de estimulación medular, en especial de las microfracturas (MF), por la simplicidad del procedimiento y el poco instrumental específico que requiere (Figura 5). Sin embargo, las MF han demostrado ser útiles fundamentalmente en pacientes jóvenes, con lesiones situadas en los cóndilos femorales y de menos de 2 cm² de superficie²⁰.

El resultado final de las técnicas de estimulación medular, como las MF, suele consistir en un tejido fibroso de reparación o fibrocartílago, que no posee las características biomecánicas del cartílago original necesarias para soportar las fuerzas compresivas habituales en la articulación de la rodilla, que tiende a deteriorarse con el tiempo¹⁶. Por tanto, no es infrecuente que la evolución de estas rodillas sea hacia el retorno de los síntomas y, en ocasiones, la progresión a una gonartrosis. Además, en los últimos años se ha observado la aparición de cambios en el hueso subcondral, tales como quistes u osteofitos intralesionales (Figura 6), hasta en un tercio de los pacientes tratados mediante MF, lo que ha originado cierta preocupación en la comunidad científica por la importancia del hueso subcondral para el correcto funcionamiento del cartílago y la frecuencia con que esta técnica se emplea. Por esta razón, recientemente se ha desarrollado un instrumental de MF de menor diámetro, para mejorar los resultados de la técnica²¹.

Figura 5. Imagen artroscópica de la región troclear que muestra una lesión de gran tamaño, que abarca prácticamente toda la tróclea (más de 2 cm²) y de espesor completo (Outerbridge IV), tratada con técnica de microfracturas.



Figura 6. Imagen sagital de resonancia magnética de un cóndilo femoral medial previamente tratado mediante microfracturas. Nótese el sobrecrecimiento óseo (osteofitos intralesionales) en la zona donde se aplicó la técnica.



Sorprendentemente, a largo plazo, en términos de percepción subjetiva de los resultados (*patient-reported outcomes*), potencia muscular o cambios radiológicos, tampoco se ha encontrado mucha diferencia entre los pacientes

Figura 7. Imagen artroscópica de una lesión condral de espesor total en el cóndilo femoral medial, tratada mediante dos cilindros osteocondrales autólogos en mosaico.



tratados con MF y los sometidos a mosaicoplastia²² (Figura 7). En fechas muy recientes se han comparado los resultados de las MF con el simple desbridamiento de las lesiones de espesor completo tras la reconstrucción del LCA, con 2 años de seguimiento. Los resultados muestran posibles efectos adversos de las MF sobre los *patient-reported outcomes*, mientras que el desbridamiento no parece causarlos²³. Estos datos han añadido un poco más de confusión con respecto al mejor tratamiento a emplear en estos casos.

Resultados

Aunque la literatura es escasa sobre este tema, la mayor parte de la información disponible apunta a que, en la reconstrucción del LCA, el daño condral asociado conduce a peores resultados, en especial cuando se trata de lesiones de espesor completo^{20,24}. En este sentido, el tamaño de la lesión parece ser también un elemento crítico. Røtterud *et al*²⁴ evaluaron los resultados de una serie de 8.476 reconstrucciones del LCA, de las cuales un 27% presentaban lesiones condrales de espesor parcial o total. Los pacientes con lesiones concomitantes del cartílago, de espesor total, reportaron peores resultados en todas las subescalas de la *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) cuando se compararon con un grupo control sin lesión cartilaginosa, 2 años después de la reconstrucción del LCA.

Los pacientes con lesiones condrales de espesor completo reportaron más dolor y síntomas, y peor función en las actividades de la vida diaria, en la práctica de deporte y en las actividades recreativas. En general, estos pacientes mostraban peor calidad de vida cuando se comparaban con los que no tenían daño condral asociado. Por su parte, las lesiones meniscales y las cartilaginosas de espesor parcial no deterioraron estos resultados²⁴.

En cuanto al retorno a la actividad deportiva tras la reconstrucción del LCA, puede estar influido también por cambios morfológicos producidos durante el proceso de recuperación funcional en el grosor del cartílago articular, que provocan una peor resistencia condral. Van Ginckel *et al*.¹⁵ compararon 15 pacientes sometidos a reconstrucción aislada del LCA con otros tantos controles sanos. Tras evaluarlo mediante RM de 3 teslas y T2 *mapping*, el cartílago articular mostró una disminución de la calidad y de la resistencia en la recuperación tras la reconstrucción del LCA aislada en comparación con los controles.

Conclusión

Las lesiones condrales tienen importancia cuando se asocian a lesiones del LCA, pues pueden condicionar el resultado final. La técnica de MF, ampliamente utilizada, ofrece buenos resultados iniciales tanto clínicos como funcionales, incluso en atletas, pero sus resultados tienden a declinar con el tiempo, y en el futuro pueden ser necesarios otros tipos de procedimientos de reconstrucción. Es preciso un cuidadoso estudio de cada caso particular para diseñar la mejor estrategia terapéutica y evitar cirugías ulteriores.

Bibliografía

1. Griffin L, Albohm M, Arendt E, *et al*. Understanding and preventing noncontact anterior cruciate ligament injuries: a review of the Hunt Valley II meeting, January 2005. *Am J Sports Med*. 2006;34(9):1512-32.
2. Kim S, Bosque J, Meehan J, Jamali A, Marder R. Increase in outpatient knee arthroscopy in the United States: a comparison of National Surveys of Ambulatory Surgery, 1996 and 2006. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(11):994-1000.
3. Swenson D, Collins C, Best T, Flanigan D, Fields S, Comstock R. Epidemiology of knee injuries among U.S. high school athletes, 2005/2006-2010/2011. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(3):462-9.
4. Jones HP, Appleyard RC, Mahajan S, Murrell GA. Meniscal and chondral loss in the anterior cruciate ligament injured knee. *Sports Med*. 2003;33(14):1075-89.

5. Maffulli N, Binfield P, King J. Articular cartilage lesions in the symptomatic anterior cruciate ligament-deficient knee. *Arthroscopy*. 2003;19(7):685-90.
6. Flanigan D, Harris J, Trinh T, Siston R, Brophy R. Prevalence of chondral defects in athletes' knees: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;10(42):1795-801.
7. Tandogan R, Taşer O, Kayaalp A, *et al*. Analysis of meniscal and chondral lesions accompanying anterior cruciate ligament tears: relationship with age, time from injury, and level of sport. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2004;12(4):262-70.
8. Ralles S, Agel J, Obermeier M, Tompkins M. Incidence of secondary intra-articular injuries with time to anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 2015;43:1373-9.
9. Vavken P, Tepolt FA, Kocher MS. Concurrent meniscal and chondral injuries in pediatric and adolescent patients undergoing ACL reconstruction. *J Pediatr Orthop*. 2016 May 12. [Epub ahead of print]
10. Borchers JR, Kaeding CC, Pedroza AD, *et al*. Intra-articular findings in primary and revision anterior cruciate ligament reconstruction surgery: a comparison of the MOON and MARS study groups. *Am J Sports Med*. 2011;39(9):1889-93.
11. Brophy RH, Haas AK, Huston LJ, Nwosu SK, Wright RW. The association of meniscal status, lower extremity alignment, and body mass index with chondrosis at the time of revision anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 2015;43(7):1616-22.
12. Papalia R, Torre G, Vasta S, *et al*. Bone bruises in anterior cruciate ligament injured knee and long-term outcomes. A review of the evidence. *Open Access J Sports Med*. 2015;6:37-48.
13. Nakamae A, Engebretsen L, Bahr R, Krosshaug T, Ochi M. Natural history of bone bruises after acute knee injury: clinical outcome and histopathological findings. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006;14:1252-8.
14. Theologis AA, Kuo D, Cheng J, *et al*. Evaluation of bone bruises and associated cartilage in anterior cruciate ligament-injured and -reconstructed knees using quantitative t(1ρ) magnetic resonance imaging: 1-year cohort study. *Arthroscopy*. 2011;27(1):65-76.
15. Van Ginckel A, Verdonk P, Victor J, Witvrouw E. Cartilage status in relation to return to sports after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 2013;41(3):550-9.
16. Falah M, Nierenberg G, Soudry M, Hayden M, Volpin G. Treatment of articular cartilage lesions of the knee. *Int Orthop*. 2010;34:621-30.
17. Heir S, Nerhus TK, Røtterud JH, *et al*. Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis: a comparison of knee injury and osteoarthritis outcome score in 4 patient categories scheduled for knee surgery. *Am J Sports Med*. 2010;38(2):231-7.
18. Figueroa D, Calvo R, Vaisman A, Carrasco M, Moraga C, Delgado I. Knee chondral lesions: incidence and correlation between arthroscopic and magnetic resonance findings. *Arthroscopy*. 2007;23(3):312-5.
19. Campbell A, Knopp M, Kolovich G, *et al*. Preoperative MRI underestimates articular cartilage defect size compared with findings at arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med*. 2013;41(3):590-5.
20. Filardo G, de Caro F, Andriolo L, Kon E, Zaffagnini S, Maccacchi M. Do cartilage lesions affect the clinical outcome of anterior cruciate ligament reconstruction? A systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Apr 4. [Epub ahead of print]
21. Orth P, Duffner J, Zurakowski D, Cucchiari M, Madry H. Small-diameter awls improve articular cartilage repair after microfracture treatment in a translational animal model. *Am J Sports Med*. 2016;44(1):209-19.
22. Ulstein S, Årøen A, Røtterud JH, Løken S, Engebretsen L, Heir S. Microfracture technique versus osteochondral autologous transplantation mosaicplasty in patients with articular chondral lesions of the knee: a prospective randomized trial with long-term follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(6):1207-15.
23. Røtterud J, Sivertsen E, Forssblad M, Engebretsen L, Årøen A. Effect on patient-reported outcomes of debridement or microfracture of concomitant full-thickness cartilage lesions in anterior cruciate ligament-reconstructed knees: a nationwide cohort study from Norway and Sweden of 357 patients with 2-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2016;44(2):337-44.
24. Røtterud JH, Sivertsen EA, Forssblad M, Engebretsen L, Årøen A. Effect of meniscal and focal cartilage lesions on patient-reported outcome after anterior cruciate ligament reconstruction: a nationwide cohort study from Norway and Sweden of 8476 patients with 2-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2013;41(3):535-43.

Plasma rico en plaquetas y viscosuplementación en gonartrosis

Orlando Pompei Fernández

Unidad de Cirugía Artroscópica, Hospital Vithas San José, Vitoria-Gasteiz, España.

Correspondencia:

Orlando Pompei Fernández

E-mail: orlpompei@hotmail.com

Resumen

Las infiltraciones con plasma rico en plaquetas y ácido hialurónico constituyen una opción en el tratamiento de la artrosis que aporta beneficios a las células que componen el tejido articular. Aunque actúan por mecanismos diferentes, podemos inferir que sus ventajas podrían ser aditivas cuando ambos productos se inyectan en rodillas artróticas. Por lo tanto, se propone como estrategia y constituye un potencial terapéutico para los pacientes con enfermedad artrósica. Sin embargo, podría haber diferencias en la eficacia según la gravedad de la enfermedad.

La artrosis es una enfermedad que supone el fracaso de los condrocitos para sintetizar matriz extracelular de buena calidad, siendo incapaces de mantener el equilibrio homeostático entre la síntesis y la degradación de compuestos. No obstante, hay otras células y tejidos, con sus respectivos factores humorales, involucrados en la patogenia de la enfermedad, así como factores de riesgo extraarticular, que muestran una acción deletérea sobre los tejidos articulares. No solo es una enfermedad que ocasiona una gran morbilidad, sino que también es causa de un gran gasto social, tanto en atención sanitaria como en incapacidad laboral. Según el estudio ArtroCad, el coste anual medio de la artrosis de rodilla y cadera, en España, asciende a 1.502 euros por paciente, lo que supone un coste total de 4.738 millones de euros al año, es decir, el

equivalente al 0,5% del producto interior bruto nacional, con costes directos que oscilan entre 40 y 18.155 euros al año por paciente, incluyendo costes médicos (visitas a especialistas e ingresos hospitalarios) y fármacos utilizados¹.

Tradicionalmente, la estrategia del tratamiento se ha dirigido al alivio y al control del dolor utilizando analgésicos y antiinflamatorios, principalmente no esteroideos, tomando en consideración sus potenciales efectos adversos hepáticos, gastrointestinales, renales, cardiovasculares y cerebrovasculares, por lo que se propone su uso a la dosis más baja y por el menor tiempo posible, según recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos.

En vista de los posibles efectos de estos medicamentos, también se han utilizado por vía oral los SYSADOA (*symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis*), como el condroitín sulfato (CS) y el hidrocloreto de glucosamina (HG). No obstante, uno de los mayores estudios clínicos aleatorizados (GAIT) realizados hasta la fecha con dichos fármacos, en el que se incluyeron 1.583 pacientes con artrosis de rodilla, comparando frente a placebo y celecoxib, no mostró un efecto estadísticamente significativo para el CS ni el HG, solos o en combinación, tras 6 meses de tratamiento²; sin embargo, tuvieron mejores resultados los pacientes con dolor de inicio moderado de rodilla, en comparación con aquellos con dolor leve inicial, sin poder notar cambios sintomatológicos significativos en estos últimos. Otro estudio multicéntrico a doble ciego (MOVES) demuestra una eficacia comparable del tratamiento con CS + HG frente a celecoxib, al reducir el dolor, la rigidez, la limitación funcional y la inflamación en pacientes con artrosis dolorosa de rodilla después de 6 meses de tratamiento, con un buen perfil de seguridad³.

Dentro las opciones de tratamiento no quirúrgico por vía articular en la artrosis se incluyen las inyecciones intraarticulares de corticoides, ácido hialurónico (AH) y plasma rico en plaquetas (PRP). Diversos estudios han intentado comparar la eficacia entre ellos, pero debido a la diversidad en su diseño no existe un consenso actual y universal definitivo.

En el caso de los corticoides intraarticulares, se ha encontrado una importante mejoría clínica durante la primera y la sexta semana de administración, pero no se ha evidenciado ninguna a largo plazo, disminuyendo sus efectos con el tiempo. En un metaanálisis y revisión sistemática que evaluó 27 ensayos clínicos, con un total de 1.767 pacientes, no se evidenció que el efecto permanezca 6 meses después de la inyección, ni tampoco efecto alguno respecto al estrechamiento del espacio articular; sin embargo, cabe destacar que se encontró una gran heterogeneidad entre los ensayos, con grupos pequeños comparativos y con diversa calidad metodológica⁴.

El AH es un polímero polianiónico de glucosaminoglicanos no ramificados, compuesto de subunidades de disacáridos de N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico, con diversas presentaciones en el mercado y distintas concentraciones y pesos moleculares. La viscosuplementación con AH en la artrosis de rodilla ha sido aprobado por la FDA y está recomendada por la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) para los casos no graves, considerando además su uso en pacientes en los que no se controla el

dolor con medicación analgésica, terapia física o pérdida de peso, así como también en caso de intolerancia a medicamentos orales y en pacientes de edad avanzada polimedicados. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los compuestos y en pacientes con artropatía reumática inflamatoria activa (p. ej., artritis reumatoide, gota, etc.).

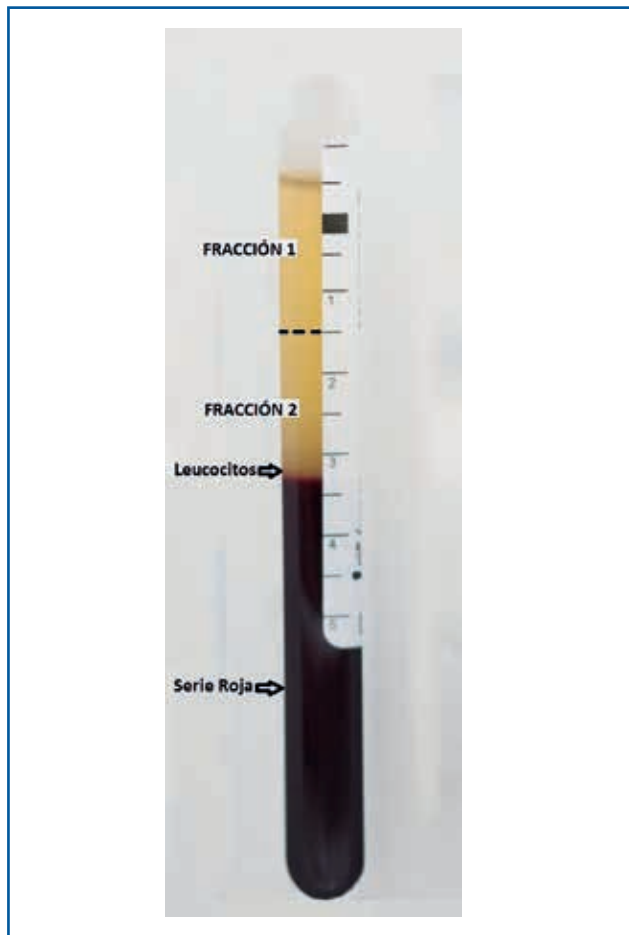
El PRP, por su parte, es un concentrado de plaquetas dentro de una suspensión de plasma, cuyas células y composición plasmática estará determinada según el método utilizado para su obtención. Los productos de PRP incluyen plasma y una concentración de plaquetas que representa el doble o más que los valores en sangre periférica, con concentraciones de leucocitos y eritrocitos que varían ampliamente, desde su ausencia hasta mayores concentraciones.

Existe una amplia gama de productos de PRP obtenidos por diferentes protocolos de preparación de las muestras sanguíneas (número, velocidad y tiempo de centrifugación, tipo de anticoagulante utilizado y método de activación de plaquetas)⁵⁻⁷; en consecuencia, los diferentes efectos biológicos que resultan producen resultados clínicos muy distintos, que dan lugar a una imagen confusa de su eficacia.

El plasma rico en factores de crecimiento (PRGF, *plasma rich in growth factors*) es uno de los diversos productos autólogos derivados incluidos dentro de los PRP, y es el que nosotros recomendamos. Se extraen 32 cc o 90 cc de sangre periférica, dependiendo de si su utilización va a ser intraarticular o intraósea. Dicha sangre es retirada en tubos de 9 cc que contienen un 3,8% de citrato sódico como anticoagulante, y se centrifugan a 580 g durante 8 minutos. La fracción de 2 cc de plasma, situada justo por encima de los glóbulos rojos sedimentados, pero sin aspiración de la capa leucocitaria (F2), se recoge en un tubo y el volumen superior restante de plasma es depositado en otro tubo (F1) y se lleva a la sala de inyección para su uso, repitiendo este procedimiento dos veces más para completar las tres dosis de infiltración, con un intervalo de separación de 7 a 15 días (Figura 1). La preparación fraccionada de plasma (F2) contiene una concentración moderada de plaquetas, en ausencia de eritrocitos y leucocitos, y es la que vamos a utilizar para infiltrar. Para iniciar la activación de la coagulación de plaquetas se añade cloruro de calcio (10% wt/V) a las alícuotas de PRP líquido justo antes de la inyección. Todos los procedimientos deben realizarse bajo condiciones estériles para minimizar el riesgo de infección.

Cuando se compara la eficacia entre el AH y el PRP, la tendencia actual es colocar a este último por delante del

Figura 1. Plasma rico en factores de crecimiento líquido sin activar, con las fracciones de sus componentes.



primero. Sin embargo, se ha comparado con diversos tipos de AH y no podría generalizarse a todos ellos, ya que poseen propiedades intrínsecas diferentes, y también existen diversos métodos de preparación de PRP, tal como ya hemos mencionado, con distintas concentraciones de plaquetas, con presencia o no de leucocitos en el preparado, congelamiento o no del preparado previo a la infiltración, etc. Por lo tanto, esta diversidad de técnicas y de preparados dificulta aún más una comparación fidedigna.

En un metaanálisis que analizó todos los estudios que comparaban AH y PRP se incluyeron solo 7 de los 192 estudios evaluados (Cerza en 2012, Raeissadat en 2015, Spakova en 2012, Sánchez 2008/2012 y Vaquerizo en 2013), con un seguimiento en cada estudio no superior al año, y se concluye una mayor efectividad del PRP sobre el AH⁹. En otra revisión sistemática de la literatura se incluyen 5 estudios de 91 evaluados, con similitud en cuanto a los estudios analizados (Sánchez y Vaquerizo, más Filardo en

2012 y Say en 2013), con resultados que evidencian una superioridad del PRP frente al AH⁹.

También se ha investigado la combinación de PRP y AH, ya que puede establecerse un balance entre los mecanismos biológicos y ayudar en el control de la entrega y presentación de las moléculas de señalización, en vista de la presencia de fragmentos de AH, enzimas catabólicas y moléculas inflamatorias en el microambiente articular¹⁰, reflejando la posibilidad de ofrecer una sinergia con repercusión positiva en la sintomatología. Los datos demuestran que la adición de PRP no es perjudicial para el efecto de viscosuplementación del AH, e incluso la tasa de proliferación y la viabilidad en cultivos *in vitro*, en presencia de interleucina 1 beta, con el fin de imitar las condiciones degenerativas de la artrosis, fue mayor en los condrocitos cultivados en medios que contenían PRP en comparación con los cultivos con AH solo; sin embargo, se incrementó el contenido de glucosaminoglicanos (GAG) en presencia de AH, lo cual refleja las propiedades anabólicas del condrocito, atribuidas a la presencia de la fracción de bajo peso molecular¹¹. Además, se encontraron diferencias entre los AH no entrecruzados investigados, y los que contienen una baja concentración de hialuronato sódico (< 1 %) no se aconsejan para la combinación con PRP, ya que muestran una propiedad de viscosidad significativamente menor¹¹.

Chen *et al.*¹² investigaron los efectos terapéuticos del AH y el PRP en la artrosis usando un modelo *in vitro* de condrocitos artrósicos, y demostraron que la combinación de AH (bajo peso molecular: 50-120 kDa) y PRP induce la condrogénesis a través de la señalización de regeneración asociada a una inhibición de las vías de la inflamación. De acuerdo con lo anterior y con este estudio, se demuestra que un AH de bajo peso molecular y el PRP pueden mejorar significativamente la actividad anabólica de los condrocitos artrósicos. Según los resultados de estos estudios, utilizar un AH de alto peso molecular tiene propiedades reológicas similares, pero sin observar ningún efecto en el incremento de GAG.

Sundman *et al.*¹³ compararon los efectos del PRP y del Hilano G-F 20 (de elevado peso molecular: 6 millones de Dalton) en el proceso de la inflamación. Se observó que los dos tratamientos disminuían la producción de factor de necrosis tumoral alfa, con la diferencia de que la interleucina 6 se vio disminuida únicamente en los cultivos de Hilano, y no en los tratados con PRP, lo que sugiere que los dos tratamientos tienen influencia en la inflamación por distintos mecanismos. La expresión de enzimas catabólicas, como la MMP-13 (metaloproteinasa 13), fue reducida en los sino-

viocitos y los condrocitos tratados con PRP, pero no en las células tratadas con AH. Además, los sinoviocitos tratados con PRP, pero no los que se trataron con AH, expresaron HAS-2 (hialuronano sintasa 2). Se concluye que el uso de ambos productos para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla puede ofrecer efectos beneficiosos aditivos.

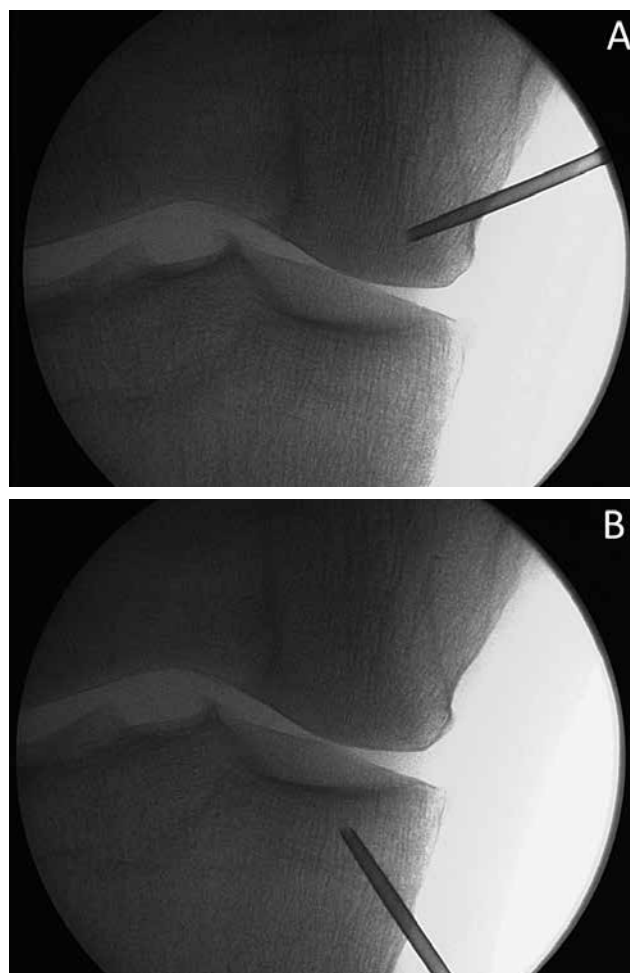
En un estudio con fragmentos de cartílago autólogo cargados en una matriz de AH de alto peso molecular y PRP se demostró que, con la combinación, se proporcionaba una fuente celular eficiente, permitiendo la formación in vivo de un tejido de reparación funcional, y de mejor calidad, en defectos osteocondrales creados por artrotomía medial en un modelo de conejo, tras una evaluación histológica de los tejidos de reparación a los 6 meses¹⁴.

La mejoría significativa del dolor se observa en varios estudios, en los cuales se ha demostrado una reducción sustancial del dolor en pacientes con artrosis de rodilla tratados con infiltraciones intraarticulares de PRP¹⁵⁻¹⁸ y AH. Sin embargo, muchos pacientes no responden a estos tratamientos, lo cual converge con la gravedad de la artrosis¹⁹⁻²¹. Estos estudios confirmaron que los pacientes con grados radiológicos de tipo III en la escala de Ahlbäck no mejoraban después de las inyecciones intraarticulares de PRP. Por lo tanto, la administración de fármacos intraarticulares no aborda el hueso subcondral como diana de tejido, que podría ser una de las razones que explicara esta ausencia de respuesta.

En pacientes con artrosis grave, el hueso subcondral sufre cambios, que incluyen microfisuras y defectos estructurales, vascularización de los canales, crecimiento nervioso y una sustitución progresiva de la médula ósea subcondral, con cambios a su vez en los tejidos mesenquimales, fibroneurovasculares, que sustentan la vía para el transporte directo de factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento transformante beta y el factor de crecimiento nervioso, e incluso de macrófagos y células madre mesenquimales (MSC, *mesenchymal stem cells*), entre el hueso subcondral y el cartílago articular²²⁻²⁵.

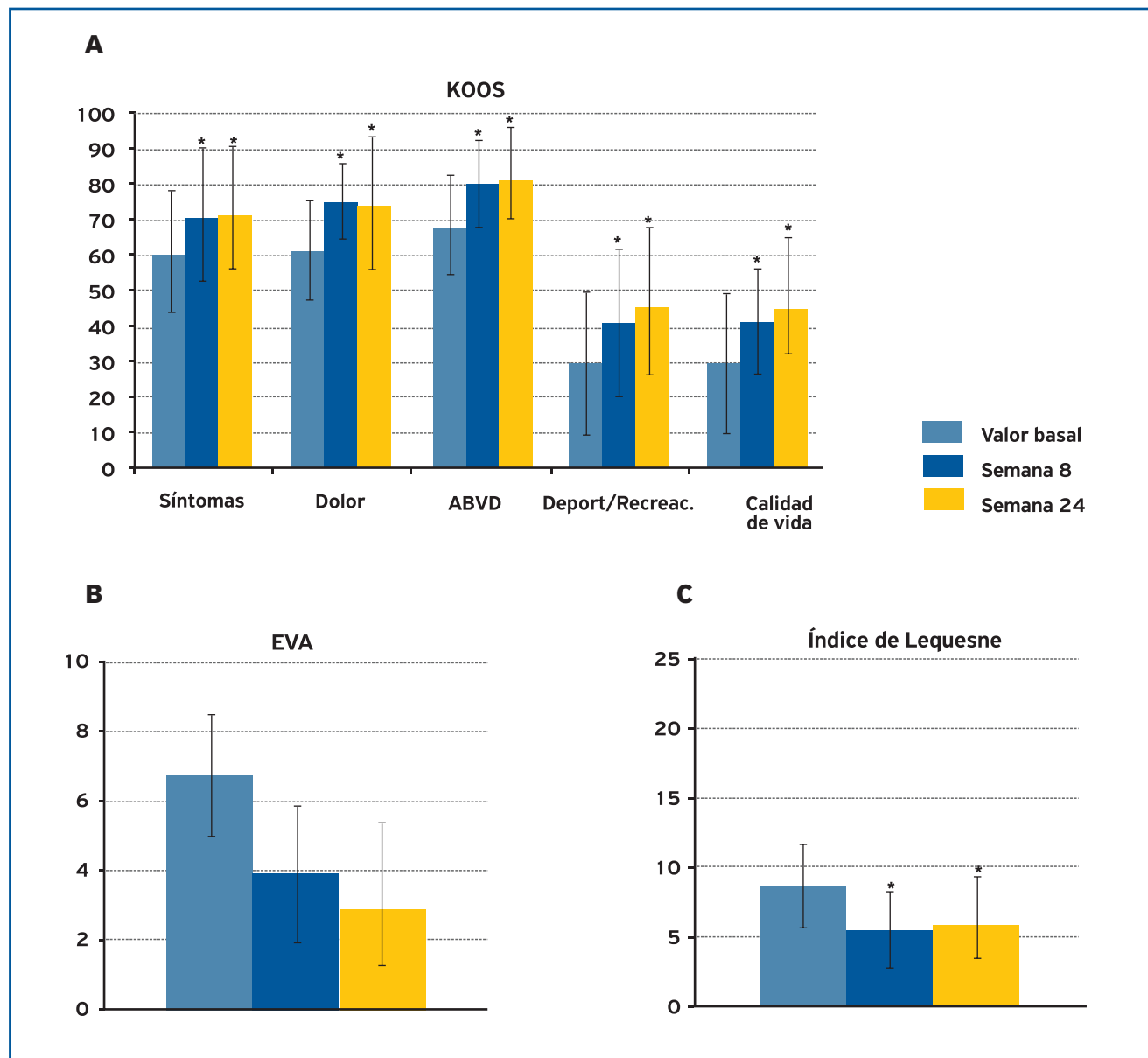
Por lo tanto, una estrategia terapéutica que planteamos en estos casos son las infiltraciones de PRGF intraarticulares e intraóseas; motivo por el cual hemos conducido un estudio piloto de 6 meses, con 19 pacientes, de los cuales 13 finalizaron el estudio, con artrosis tibio-femoral de grados III y IV en la escala radiológica de Ahlbäck, a los que se administraron 8 cc de PRGF intraarticular y 5 cc de PRGF en el hueso subcondral en el cóndilo femoral y la meseta tibial del lado de la lesión, con un trocar de 13G de los usados para biopsia de hueso (Figura 2), bajo sedación,

Figura 2. Imágenes fluoroscópicas. Infiltración intraósea en el cóndilo femoral (A) y en la meseta tibial (B) de la rodilla.



con anestesia local en el periostio y bajo control radiológico con fluoroscopia, siendo posteriormente acompañados de dos nuevas infiltraciones solo intraarticulares, a los 7 y 14 días de esta primera intervención, evacuándose siempre el fluido sinovial previo a cada infiltración. Se obtuvo como resultado una reducción estadísticamente significativa del dolor, de acuerdo con el cuestionario KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*), desde un valor basal de $61,55 \pm 14,11$ hasta $74,60 \pm 19,19$ a los 6 meses del tratamiento ($p = 0,008$). Además, también se encontró una mejoría significativa en otras áreas valoradas con la KOOS (síntomas, $p = 0,004$; actividades de la vida diaria, $p = 0,022$; actividades deportivas y recreativas, $p = 0,017$; calidad de vida, $p = 0,012$), así como también en la escala visual analógica ($p < 0,001$) y en el índice de Lequesne (p

Figura 3. Resultados clínicos. KOOS (A), escala visual analógica (B) e índice de Lequesne (C); valor basal y a las 8 y 24 semanas de tratamiento.



ABVD: actividades básicas de la vida diaria; Deport/Recreac: función en deporte y actividades recreativas. *p < 0,05 respecto al valor basal.

= 0,008), sin que se reportara ningún efecto adverso grave (Figura 3). A su vez, en este estudio se hizo una medición de la presencia de MSC por citometría y cultivo de células formadoras de colonias, antes y una semana después de la infiltración intraósea, y se halló un descenso significativo en la presencia de MSC en el líquido sinovial ($7,98 \pm 8,21$

MSC/ μ l basal frente a $4,04 \pm 5,36$ MSC/ μ l tras la infiltración; p = 0,019), lo cual está abierto a muchas interpretaciones. Sin embargo, en la actualidad se conoce, según varios estudios, que su acumulación en el fluido sinovial aumenta con la gravedad de la artrosis y con la duración de la enfermedad^{26,27}.

Conclusiones

Las infiltraciones con PRP constituyen un tratamiento prometedor, aunque su efectividad puede verse comprometida, igual que con el uso de AH, por el grado de artrosis que presentan los pacientes.

Los resultados no pueden ser del todo comparativos y generalizados cuando existen distintos procesos de elaboración, tanto del AH como del PRP, ya que estas diferencias tienen importantes implicaciones en los resultados clínicos.

La posibilidad de utilización de estas terapias, dadas su baja incidencia de efectos adversos y su compatibilidad para un uso subsecuente o concomitante, constituye una herramienta para el tratamiento de los pacientes con enfermedad artrósica, sin olvidar nunca las recomendaciones generales de ejercicio y control de peso, y recordando la posibilidad de una repetición cíclica del tratamiento, que en la mayoría de los casos debe ser advertido a los pacientes.

Deben realizarse más estudios para personalizar el enfoque terapéutico de estos pacientes, teniendo en cuenta la posibilidad de distintas perspectivas en subgrupos de los mismos y durante periodos de seguimiento más prolongados. Además, los estudios deberán considerar también el tiempo de retraso y la ganancia en calidad de vida de los pacientes candidatos a un recambio protésico.

Sin embargo, la traducción de los conocimientos básicos de laboratorio a la práctica sigue siendo un reto. A medida que se van desarrollando posibles nuevas estrategias terapéuticas, persisten algunas limitaciones en la investigación de la artrosis.

Bibliografía

- Battle-Gualda E, Carmona L, Gavrila D, García Criado E, Ruiz Miravalles R, Carbonell Abelló J; Grupo Artrocad. Implementación y características de la población del estudio Artrocad, una aproximación en el consumo de recursos y repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera en atención primaria. *Reumatol Clin*. 2006; 2:224-34.
- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795-808.
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheu Dis*. 2016;75:37-44.
- Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleto MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;22(10):CD005328.
- Delong JM, Russell RP, Mazzuca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy*. 2012; 28:998-1009.
- Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation system. *Am J Sports Med*. 2011;39:266-71.
- Metcalfe KB, Mandelbaum BR, McIlwraith CW. Application of platelet-rich plasma to disorders of the knee joint. *Cartilage*. 2013;4:295-312.
- Sadabad HN, Behzadifar M, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan HR. Efficacy of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Electron Physician*. 2016;8:2115-22.
- Anitua E, Sánchez M, Aguirre JJ, Prado R, Padilla S, Orive G. Efficacy and safety of plasma rich in growth factors intra-articular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2014;30:1006-17.
- Andia I, Abate M. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14:635-49.
- Russo F, D'Este M, Vadalà G, Cattani C, Papalia R, Alini M, et al. Platelet rich plasma and hyaluronic acid blend for the treatment of osteoarthritis: rheological and biological evaluation. *PLoS One*. 2016;11:e0157048.
- Chen WH, Lo WC, Hsu WC, Wei HJ, Liu HY, Lee CH, et al. Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet-rich plasma on cartilage regeneration in osteoarthritis therapy. *Biomaterials*. 2014;35:9599-607.
- Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2013;42:35-41.
- Marmotti A, Bruzzone M, Bonasia DE, Castoldi F, Rossi R, Piras L, et al. One-step osteochondral repair with cartilage fragments in a composite scaffold. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20:2590-601.
- Vaquero V, Plasencia MA, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durothane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2013;29:1635-43.
- Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, García Gutiérrez A, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2012;28:1070-8.
- Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR Jr, et al. Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior out-

- comes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31:2213-21.
18. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review. *Arthroscopy*. 2016;32:495-505.
 19. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, *et al*. Platelet-rich plasma: intraarticular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:472-9.
 20. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95:562-75.
 21. Bottegoni C, Dei Giudici L, Salvemini S, Chiurazzi E, Bencivenza R, Gigante A. Homologous platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis in selected elderly patients: an open-label, uncontrolled, pilot study. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2016;8:35-41.
 22. Suri S, Walsh DA. Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone*. 2012;51:204-11.
 23. Tat SK, Lajeunesse D, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:51-70.
 24. Lajeunesse D. Subchondral bone involvement in the pathophysiology of osteoarthritis, in book: *Understanding Osteoarthritis from Bench to Bedside*. Martel-Pelletier J, Pelletier JP, editors. 2011. Edition: 1st, Chapter 5: 69-83.
 25. Pan J, Wang B, Li W, Zhou X, Scherr T, Yang Y, *et al*. Elevated cross-talk between subchondral bone and cartilage in osteoarthritic joints. *Bone*. 2012;51:212-7.
 26. Sánchez M, Anitua E, Delgado D, Sánchez P, Goiriena JJ, Prosper F, *et al*. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: combination of intra-articular and intraosseous injections of platelet rich plasma. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16:627-43.
 27. Sánchez M, Delgado D, Sánchez P, Muiños-López E, Paiva B, Granero-Moltó F, *et al*. Combination of intra-articular and intraosseous injections of platelet rich plasma for severe knee osteoarthritis: a pilot study. *Biomed Res Int*. 2016;16:627-43.

Tratamiento de las lesiones del cartílago mediante métodos no quirúrgicos: las infiltraciones intraarticulares

Ricardo Cuéllar Gutiérrez¹, Asier Cuéllar Ayestarán¹, Adrián Cuéllar Ayestarán²

¹Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Donostia, Donostia-San Sebastián, Guipuzkoa.

²Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Galdakao Usansolo, Galdakao, Bizkaia.

Correspondencia:

Ricardo Cuéllar Gutiérrez

E-mail: ricuellarg@gmail.com

Resumen

Presentamos las diferentes opciones de tratamiento de osteoartrosis mediante infiltraciones articulares (IIA): glucocorticoides, ácido hialurónico, plasma rico en plaquetas (PRP) y suero autólogo condicionado (SAC). Presentamos y analizamos de forma comparativa los efectos, su duración, sus posibles efectos adversos y el abanico de indicación de cada uno de ellos. Señalamos por último nuevas formas de tratamiento en fase de estudio de estos procesos. La conclusión del estudio comparativo presentado nos permite señalar que ninguna terapia ha demostrado poseer las características de un tratamiento ideal, el uso de estos agentes debe considerarse todavía con precaución mediante la evaluación de la relación riesgo/beneficio. Por ello, los médicos debemos mantener actualmente objetivos realistas sobre el posible resultado con el tratamiento de las diferentes terapias de IIA y así informarlo a los pacientes. Debemos considerar estos tratamientos junto con otras medidas conservadoras.

Introducción

Las lesiones del cartílago articular se deben a múltiples causas; las más frecuentes son las de origen traumático y las osteocondritis disecantes. Al ser un tejido avascular, su curación se produce mediante la formación de tejido cicatricial de características biomecánicas inferiores a las del cartílago sano (fibrocartílago), más blando y, por tanto, con menor capacidad de carga y resistencia a las fuerzas de presión. En síntesis, los defectos no sanan por sí mismos y progresan hacia la artrosis. La función articular está relacionada con las características de lubricación y condroprotección que induce el líquido sinovial. Sus propiedades viscoelásticas dependen principalmente de la concentración y del peso molecular de su principal componente macromolecular, que es el ácido hialurónico.

La incidencia de estas lesiones es más alta de lo que podríamos pensar. Así, en diferentes series, se evidencian alrededor de un 60% de lesiones cartilaginosas^{1,2}. Con gran frecuencia, esas lesiones evolucionan de forma clínicamente “silente”. Tanto la concentración de ácido hialurónico como su grado de polimerización disminuyen de manera progresiva debido a la presencia de iones superóxido que inducen los fenómenos inflamatorios. También los sinoviocitos producen una menor síntesis de líquido sinovial. Todo ello se traduce en una pérdida de la elasticidad y de la viscosidad, que hace que el cartílago articular degenere con el tiempo. Este tipo de reacciones inmunitarias e inflamatorias producen una degradación progresiva que conduce finalmente a los conocidos procesos artrósicos, con sus aspectos clínicos de dolor, deformidad y, en especial, pérdida de la función articular³.

La osteoartrosis (OA) es una de las enfermedades articulares más extendida, produce un impacto negativo por la afectación de la calidad de vida de los numerosos pacientes que la sufren y supone un importante coste económico para las instituciones sanitarias. A pesar de que pueden verse afectadas diversas articulaciones, las denominadas de carga (cadera y rodilla) son las que mayor grado de limitación funcional presentan^{4,5}.

Alternativas terapéuticas

Por razones obvias, el enfoque conservador suele ser la primera opción de tratamiento de la OA, en especial en las fases iniciales de la enfermedad reconocida (OA temprana o inicial) sin lesiones claras ni anomalías asociadas

que requieran ser tratadas quirúrgicamente. En la actualidad existe una amplia gama de tratamientos, y cabe recordar la importancia de las *pautas no farmacológicas* (adaptaciones del estilo de vida y del ejercicio físico: terapia física). En función del tipo de tratamiento aplicado pueden considerarse, en general, dos etapas. La primera se caracteriza por el empleo de medidas de *tratamiento medicamentoso*, dependiendo de la intensidad de los síntomas, como reflejan las diferentes guías de práctica clínica⁶. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los analgésicos forman parte habitual del tratamiento medicamentoso de los procesos artrósicos en esta primera fase. También se incluyen en este primer escalón terapéutico las *inyecciones intraarticulares* (IIA). De ellas, son conocidas las de glucocorticoides (GC), las de ácido hialurónico (AH), las de los denominados factores de crecimiento o plasma rico en plaquetas (PRP), y las de más reciente introducción de suero autólogo condicionado (SAC).

La segunda etapa del tratamiento la constituyen las diferentes *opciones quirúrgicas*. Estas pueden perseguir el objetivo de promover la regeneración del cartílago (perforaciones, microfracturas), implantando aloinjerto (cadáver fresco, congelado), injerto autólogo osteocondral (mosaicoplastia), injerto sintético (cilindros OC) o las conocidas técnicas de implante autólogo de condrocitos. Sin embargo, este tipo de opciones solo son válidas para el tratamiento de lesiones circunscritas y en pacientes jóvenes. Cuando el impacto de la sintomatología ya no puede ser contrarrestado por las diferentes opciones de la primera etapa, se plantea la implantación de una prótesis.

El cometido del presente capítulo se centra en el análisis de las diferentes opciones de tratamiento no quirúrgicas, en especial de las que hemos agrupado como IIA.

Inyecciones intraarticulares de glucocorticoides

Su empleo es clásico para el tratamiento de los procesos inflamatorios y dolorosos propios de la OA, y forman parte de la denominada primera fase de tratamiento. Su característica más distintiva es conseguir *aliviar el dolor agudo* articular, en particular en los pacientes con derrame articular. Pero *sus efectos son de corta duración* y su uso debe restringirse por los potenciales efectos adversos que podrían producir: destrucción del cartílago y atrofia tisular. No existen, sin embargo, estudios concluyentes sobre la incidencia real de estos efectos adversos. Para valorar los

posibles efectos, tanto positivos como adversos, hemos valorado un metaanálisis que seleccionó los ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados sobre los efectos de las IIA de GC en la artrosis de rodilla⁷. Evaluó la mejoría clínica y los posibles efectos empleando las bases de datos Cochrane, MEDLINE (1966-2003) y Embase (1980-2003). Entre sus principales conclusiones cabe destacar la evidencia acerca de la persistencia del beneficio clínico del tratamiento a las 16-24 semanas. Ello quizás podría deberse al empleo de dosis menores por los posibles efectos adversos. Si bien la dosis de GC necesaria para obtener resultados beneficiosos mantenidos en el tiempo hasta 24 semanas no queda clara en la revisión realizada por este metaanálisis, de ella se desprende que 25 mg de prednisona sería una dosis eficaz para el control del dolor dentro de las 2 semanas. Dos estudios analizados con tratamientos con dosis más altas (50 mg de prednisona) mostraron resultados estadísticamente significativos mantenidos hasta 24 semanas, sin que se reportaran efectos adversos de importancia. Esto sugiere, hipotéticamente, que dosis más altas producirían un beneficio más prolongado de lo que hasta ahora se considera. En cualquier caso, los resultados alcanzados sí parecen más cortos que los estimados para el resto de los tratamientos que iremos evaluando, aunque cabe señalar que la heterogeneidad y las reducidas muestras de los estudios publicados mantienen las dudas sobre su eficacia y duración en el tiempo⁸. Como contrapartida, señalaremos su conocido menor coste por procedimiento.

En relación con los posibles *efectos adversos*, nos remitimos a los mismos estudios de metaanálisis^{7,8}. Así, *no están probados* los de carácter directo sobre el cartílago articular; los datos que se conocen sobre el hipotético daño en el cartílago por los GC surgen de un trabajo sobre rodillas sanas de perros en las que se realizaron infiltraciones varias veces en un corto periodo de tiempo. Solo uno de los estudios analizados investigó la posible pérdida de espacio articular y no encontró diferencias significativas a los 2 años de seguimiento. Sin embargo, se considera que el efecto sobre el cartílago sería beneficioso porque los GC interferirían con el mecanismo inflamatorio que lo destruye, permitiendo así el inicio de la rehabilitación muscular del cuádriceps. En este aspecto, también el grado de evidencia científica es bajo, aunque no apoya el potencial efecto adverso sobre el cartílago y los tejidos.

Se citan las siguientes complicaciones o efectos adversos: dolor, intolerancia e infección (artritis). La incidencia de esta última se estima en 1 de cada 200.000 infiltraciones⁷, pero desde luego, excepto la intolerancia, las demás serían

achacables a la técnica de infiltración. Tampoco existe suficiente evidencia científica en este sentido.

Como conclusiones de este apartado podríamos señalar que, quizás en contra de lo que pensamos, mayores dosis de prednisona (equivalentes a 50 mg) que las empleadas habitualmente en forma de IIA podrían ser más eficaces para disminuir la gonalgia relacionada con la artrosis, y mantendrían el efecto hasta 24 semanas sin aumentar la incidencia de efectos adversos. Sin duda son necesarios estudios a más largo plazo y con significación estadística que evalúen la eficacia y la seguridad de las inyecciones repetidas de GC. Debemos recordar, por último, que el supuesto daño tisular que estas podrían provocar tampoco está sustentado por una evidencia significativa.

Inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico

Es clásico también el empleo de IIA de AH, principal componente macromolecular del líquido sinovial, como hemos señalado. El AH actúa también sobre los síntomas, pero de forma más lenta y progresiva, consiguiendo un efecto más prolongado en el tiempo. Este tipo de terapia pertenece al grupo de los denominados *"symptomatic slow acting drugs for treatment of osteoarthritis"*⁹, más conocidos por su acrónimo: SYSADOA. Su uso ha introducido en la práctica clínica el término "viscosuplementación" (VS). La VS persigue el objetivo de restablecer las propiedades reológicas del líquido sinovial, proporcionando *alivio del dolor y mejora de la función articular*. Desde el punto de vista epidemiológico, su uso durante la etapa inicial conlleva una decisión por parte de los servicios de salud, ya que supone un mayor coste a corto plazo, pero un ahorro a medio y largo plazo, pues pueden *retrasar la indicación del tratamiento quirúrgico protésico*.

El AH es una molécula glucosaminoglicano compuesta de N-acetil-glucosamina y ácido glucurónico. Es uno de los principales componentes del líquido sinovial normal. Cumple funciones antiinflamatorias, anabólicas, analgésicas y condroprotectoras. El líquido sinovial de las rodillas con OA contiene grandes cantidades de radicales libres, citocinas y enzimas inflamatorias que alteran las condiciones del AH, empeoran su función y contribuyen a la progresión de la artrosis. La VS restaura las propiedades biomecánicas y bioquímicas del líquido sinovial mediante el empleo de IIA de AH. En cuanto a su mecanismo de acción, el AH disminuye la expresión de moléculas que median la inflamación

(metaloproteinasas e interleucinas) por el tejido sinovial, previniendo la afectación de los proteoglicanos de la matriz cartilaginosa. Se mejoran así los parámetros histológicos, disminuyendo la inflamación sinovial y protegiendo el contenido de proteoglicanos. Ello redundará en un alivio del dolor y una mejora de la función articular.

En la actualidad se comercializan hasta 19 diversos tipos de preparados sintéticos de AH, y su frecuencia aumenta debido a los efectos beneficiosos descritos. Estos preparados difieren fundamentalmente por su peso molecular, vida media y método de producción. En general se producen a partir de cresta de gallo o de fermentación bacteriana *in vitro*. La primera producción se remonta a 1987, con la obtención y purificación de hialuronato sódico a partir del cultivo de *Streptococcus zooepidemicus* (bacteria productora de ácido láctico) y un posterior proceso de purificación biotecnológico. Desde entonces se han realizado diferentes estudios clínicos de eficacia, y en uno de ellos, de carácter multicéntrico y prospectivo, tuvo la ocasión de participar nuestro hospital¹⁰.

Ya los primeros estudios preclínicos demostraron la posibilidad de restablecer los valores de AH (alterados en la articulación artrósica) mediante la administración exógena, siendo mayor su distribución cuanto mayor es la concentración y la cantidad administrada de AH. Posteriores estudios clínicos, entre los que se encuentra el mencionado en que participó nuestro hospital, muestran una eficacia con mejoría del dolor en el 58% al 64% de los pacientes con artrosis sintomática de rodilla al menos hasta 6 meses después de completar el tratamiento¹⁰. Las preparaciones actuales tienden a ser administradas en una única dosis de AH de mayor peso molecular, basándose en este mayor efecto clínico descrito.

También en el caso de la VS como en el de los GC, la literatura disponible es poco concluyente, así se define en un metaanálisis publicado en 2014¹¹ que incluye solo artículos de estudios controlados y aleatorizados, y compara 19 diferentes presentaciones en un total de 76 estudios (9.847 pacientes). Sin embargo, la mayoría tienen un bajo nivel de evidencia debido a la gran variedad de presentaciones involucradas y la diversidad de grupos control empleados (placebo, IIA de GC, AINE, fisioterapia, artroscopia). Ello significa que la mayoría de los análisis se basaron solo en unos pocos ensayos pequeños, lo que hace imposible la extracción de conclusiones firmes sobre el valor de cada formulación utilizada.

Estudios más recientes con el empleo de AH de mayor peso molecular elevan la *eficacia hasta el 75% de los*

pacientes y con una duración de hasta 1 año. Sin embargo, una vez más, la disparidad de las presentaciones y la concurrencia de otros factores, como el bajo nivel de evidencia o la existencia de conflictos de intereses, limitan las recomendaciones en cuanto a su empleo.

Los mismos factores comentados conducen igualmente a una situación de difícil análisis de sus posibles efectos adversos. Aunque la mayor parte de los autores no reporta complicaciones ni efectos adversos significativos, se han comunicado reacciones de tejidos blandos limitadas a los sitios de inyección hasta en un 3% de las inyecciones de VS, si bien fueron de carácter benigno. Pero también se ha descrito una rara reacción local aguda mucho más importante, que se conoce como “pseudosepsis”. Estas reacciones agudas con afectación articular (derrame, enrojecimiento, dolor) requieren la interrupción del tratamiento de VS, la realización de artrocentesis o lavado articular, el empleo de AINE y la administración de IIA de GC¹².

Para considerar su administración nos basaremos en las *guías de práctica clínica* y especialmente en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para el tratamiento de los procesos artrósicos. Así, la VS en la artrosis proporciona una “probable reducción del dolor y mejora de la función física con un bajo riesgo de daño”¹³. Avalan también su empleo recientes análisis de coste-eficacia, dado el gran ahorro que se produce a consecuencia del retraso de la necesidad de cirugía (protésica) hasta en 2,67 años de media, reduciendo en un 10% el número total de prótesis implantadas, según un estudio llevado a cabo mediante un modelo de Markov durante 10 años¹⁴.

Ninguno de los “hialurónicos” está financiado por el Sistema Nacional de Salud. Actualmente, en nuestro hospital seguimos utilizando con asiduidad la terapia de IIA de VS con AH para casos como el ilustrado en la Figura 1, tras aceptar la Comisión del Servicio de Farmacia la inclusión de este producto sanitario en la *guía fármaco-terapéutica del hospital* para la indicación de OA de rodilla de leve a moderada. En el protocolo establecido se seleccionan los pacientes que cumplen los siguientes criterios:

- Mala respuesta a otros tratamientos previos.
- Valoración del cuestionario de calidad de vida WOMAC superior a 7 puntos si se trata de una rodilla o a 15 si son ambas.
- Grados de afectación radiológica 2 o 3 de la escala de Kellgren-Lawrence (Figura 1).

El tratamiento se considera eficaz cuando consigue una mejoría significativa de los síntomas durante más de

Figura 1. Proyecciones radiográficas anteroposterior en carga y lateral de ambas rodillas de uno de nuestros pacientes sometidos a tratamiento con inyecciones intraarticulares, con afectación radiológica de grado 2-3 de la escala de Kellgren-Lawrence.



Tabla 1. Características de los diferentes tratamientos realizados mediante inyección intraarticular (IIA).

IIA	Duración	Efectos adversos	Indicación	Efectos
GC	4-6 meses	Sobre cartílago (NP) Dolor, intolerancia	Procesos agudos	Alivio dolor agudo
AH	6-12 meses	Dolor, inflamación	OA media	Alivio dolor, > función Retrasa Q
PRP	≥12 meses	Dolor, inflamación	OA media Tratamiento fallido con AH	Alivio dolor, > función Retrasa Q Regenera cartílago (NP)
SAC	12-24 meses	Dolor, inflamación	OA media-avanzada Tratamiento fallido con AH y PRP	Alivio dolor, > función Retrasa Q Regenera cartílago (NP)

AH: ácido hialurónico; GC: glucocorticoides; NP: ausencia de evidencia científica suficiente; OA: osteoartritis; PRP: plasma rico en plaquetas; Q: intervención o cirugía; SAC: suero autólogo condicionado.

6 meses. Solo cuando se cumple esta última condición se considera posible su repetición, y así sucesivamente mientras se demuestre eficaz.

En la Tabla 1 se ofrece un resumen de las evidencias disponibles sobre la eficacia y los efectos adversos del tratamiento mediante inyección intraarticular.

Inyecciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas

Hay un interés creciente por el tratamiento clínico de la artrosis de rodilla mediante el empleo de los denominados factores de crecimiento, y en concreto de PRP en IIA. El PRP es un producto de carácter autólogo, obtenido a partir

de la sangre del paciente con una elevada concentración de plaquetas. Estos factores intervienen regulando algunos procesos biológicos del tejido de reparación. Su preparación a partir de la sangre autóloga es un procedimiento simple que se realiza con una centrifugadora de laboratorio. La aplicación de este tratamiento es un procedimiento calificado como seguro y mínimamente invasivo. Aunque hay numerosos artículos con series de pacientes que muestran resultados favorables, existen otros estudios controlados con resultados controvertidos o negativos. Por ello, para evaluar la eficacia y la seguridad a largo y corto plazo de las inyecciones de PRP en pacientes con OA de rodilla es necesario recurrir, una vez más, a metaanálisis¹⁵. En general, a partir del análisis de estos estudios puede afirmarse que sí se observa un resultado *con efecto positivo en la reduc-*

ción del dolor y la mejoría de la función tras las inyecciones de PRP en comparación con los grupos de control. Sin embargo, el nivel de evidencia encontrado sobre la eficacia del PRP en el tratamiento de la OA de la rodilla es de limitado a moderado cuando se compara con placebo o con AH en las series evaluadas¹⁵.

La mayoría de los artículos publicados emplean tipos diferentes de PRP, bien por el método de preparación (centrifugado simple o doble), bien por el contenido celular (concentración de plaquetas, presencia de leucocitos). La influencia de diversas variables en la comparación de diferentes tipos de PRP da lugar a diferentes procesos biológicos y fisiológicos, y por ello, probablemente, a diferente efectividad. Excepto en el trabajo de Sánchez *et al.*¹⁶, existe una gran variabilidad en los protocolos empleados en cuanto al número de IIA aplicadas o el intervalo entre ellas. Todo esto produce una gran variabilidad a la hora de conceptuar los resultados, con un alto riesgo de sesgo.

En cuanto al potencial efecto regenerador que el PRP puede tener sobre el cartílago, sabemos que las plaquetas contienen factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, así como lisosomas, cuya liberación podría desempeñar un papel especial en la reparación del cartílago. Ello se produciría por la función de estas moléculas influyendo en la modulación de los procesos inflamatorios, de proliferación celular, de quimiotaxis, de migración, de diferenciación y de síntesis de la matriz del cartílago. Sin embargo, en ninguno de los artículos se evaluaron los cambios en las imágenes articulares, o el seguimiento fue demasiado corto como para investigar si las inyecciones de PRP se asocian con cambios en la resonancia magnética (RM). Un único estudio, prospectivo y no comparativo, con 22 pacientes, no halla ningún cambio en la distancia articular en al menos el 73% de los pacientes al cabo de 1 año¹⁷. Por ello, no hay evidencia suficiente como para confirmar su posible efecto regenerador del cartílago.

En cuanto a los posibles efectos secundarios del PRP, el tratamiento intraarticular podría asociarse a la aparición de inflamación local y dolor local de carácter leve a moderado, efectos generalmente limitados en el tiempo. Sin embargo, los ensayos clínicos no arrojan suficientes datos sobre la seguridad de su empleo a largo plazo ni usados con tandas repetidas de IIA en la misma persona.

Actualmente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera el PRP como un *medicamento de uso humano*, y su dispensación debe hallarse bajo prescripción médica restringida. Se puede garantizar su seguridad y trazabilidad, así como la correcta

información del paciente, evitando la forma irregular de dispensación que se venía produciendo. Por ello, los servicios de farmacia hospitalaria están en la obligación de supervisar su gestión y manipulación, y su uso está limitado a los profesionales acreditados.

La mayor parte de los artículos concluyen de forma análoga a como lo hace el informe del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA): “La inyección intraarticular con PRP se plantea como una alternativa con alto potencial terapéutico para el tratamiento de la OA de rodilla. Sin embargo, de acuerdo al *estado actual del conocimiento no es posible recomendar firmemente su inclusión en la cartera básica de prestaciones sanitarias* hasta que se verifiquen algunas incógnitas necesarias para su protocolización (dosis más eficaz, volumen óptimo de inyección, número de inyecciones, intervalo entre las mismas). Además, teniendo en cuenta que la OA de rodilla es una patología crónica y de evolución insidiosa, es requisito necesario garantizar su seguridad cuando se utiliza a largo plazo y con infiltraciones repetidas en la misma persona”¹⁸. Adicionalmente, se recomienda realizar más estudios aleatorizados, de buena calidad y bajo riesgo de sesgo, para probar si las inyecciones de PRP deben formar parte del tratamiento habitual de los pacientes con OA de rodilla y de otras articulaciones.

Inyecciones intraarticulares de suero autólogo condicionado

El SAC es una preparación terapéutica biológica comercializada para el tratamiento de la OA de rodilla y otras lesiones osteomusculares. Para su producción se emplea un dispositivo consistente en una jeringa que contiene perlas de vidrio. La incubación durante 24 horas a 37°C en una jeringa de 50-60 ml de sangre venosa y su posterior centrifugación produce el SAC enriquecido en citocinas antiinflamatorias. El proceso de incubación en contacto con las perlas de vidrio estimula una rápida síntesis de interleucina 1A (IL-1RA) y de otras citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) y factores de crecimiento (factor de crecimiento insulínico tipo 1, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento transformante beta)¹⁹.

El SAC *reduce el dolor y aumenta la función y la movilidad hasta durante 2 años en función de su alto contenido en PRP y citocinas antiinflamatorias*²⁰. Aunque, igual que ocurre con el PRP (se basa en suero humano), la composición del SAC podría variar en la concentración de citocinas y PRP entre los diferentes pacientes e incluso en un mismo

paciente, el empleo de un dispositivo y un protocolo iguales en todos los casos disminuye esta variabilidad.

En cuanto al carácter de la evidencia hallada, en el estudio de Baltzer *et al.*²⁰, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado comparativo con placebo, se observa que las inyecciones de SAC mejoran considerablemente los signos y síntomas clínicos de la OA, con resultados incluso superiores a los del AH. Dado que el estudio se centró en el tratamiento de pacientes con OA de rodilla de grados 2 y 3 de la clasificación de Kellgren-Lawrence, los resultados no pueden extrapolarse directamente a la fase de OA temprana, pero sugieren su utilidad también para el tratamiento de las fases más iniciales de la OA.

De forma análoga al PRP, la AEMPS considera el SAC como un medicamento de uso humano y su dispensación se realiza de forma restringida en centros capacitados para ello. Así mismo, se emplea un documento de consentimiento informado adaptado al potencial efecto del tratamiento.

Aunque no se han descrito efectos adversos, en nuestra práctica clínica hemos observado reacciones parecidas a las observadas en los tratamientos con PRP. Así, dos de nuestros pacientes presentaron inflamación y dolor local de carácter moderado, que se trató con crioterapia y paracetamol sin precisar la interrupción del tratamiento.

A pesar de los interesantes resultados preliminares y de la creciente aplicación clínica del tratamiento con IIA de SAC, son necesarios nuevos estudios para determinar con exactitud los mecanismos por los que están mediados los efectos del SAC. También, como en el caso del PRP, se necesitan estudios sobre su potencial efecto regenerador mediante el análisis de radiografías de rodilla después de un periodo de seguimiento más prolongado.

Nuevas opciones de tratamiento

Están en fase de estudio numerosos enfoques de carácter novedoso, especialmente para obtener terapias que puedan actuar sobre los mecanismos de producción de la OA en fases tempranas. Entre los que se encuentran más avanzados y que ya se han comenzado a utilizar, cabe mencionar la aplicación de *células mesenquimales troncales* (MSC). Su empleo en los estadios iniciales de la OA puede ser una buena y sencilla opción de tratamiento: en estas etapas, en las que el defecto se limita principalmente a la capa de cartílago, las inyecciones de MSC ofrecen la ventaja de permitir su distribución en el espacio articular, tratando

el tejido lesionado mediante la interacción con células receptoras en la superficie de la lesión. Su uso en combinación con un andamio o matriz estaría indicado cuando hay una exposición del hueso subcondral, y se realizaría mediante intervención quirúrgica o artroscópica. Tendrán que ir apareciendo estudios clínicos que confirmen los prometedores resultados del tratamiento de la OA en fases tempranas, que apunten a una mayor capacidad de regeneración, e incluso del tratamiento de las lesiones meniscales acompañantes²¹.

Otros estudios novedosos dirigen su enfoque a los procesos anabólicos y a la *inhibición de las vías catabólicas* que se producen en la OA. Así, se estudia el factor de crecimiento fibroblástico 18, que se comporta de forma anabólica frente al cartílago articular, aumentando el grosor de este en modelos animales, reduciendo su degeneración y aumentando la remodelación del hueso subcondral²¹.

Otros estudios están dirigidos a la *inhibición selectiva de enzimas catabólicas*, tales como las metaloproteinasas, las citocinas catabólicas (IL-1Ra) y otras diferentes vías de transducción de señales. Por último, también hay pruebas de que los bifosfonatos, la calcitonina y los estrógenos modulan las fases tempranas de degeneración del cartílago articular. Así, por ejemplo, se ha demostrado que el risendronato disminuye los marcadores bioquímicos de la degradación del cartílago, y por ello se estudian también sus posibilidades de uso en el tratamiento de la OA²¹.

Consideraciones

Hasta no alcanzar un nivel de evidencia médica más específico sobre el tratamiento de la OA de rodilla, las diferentes modalidades de tratamiento expuestas deben seguirse y modificarse de manera individualizada. Para que sea clínicamente relevante, y para ayudar a clasificar a los pacientes en los ensayos clínicos, se utiliza una conceptualización que conlleva la combinación de síntomas, signos y cambios estructurales y radiográficos (dolor, crepitación, claudicación, estrechamiento radiográfico). Sin embargo, los estrictos criterios radiográficos, según se definen en la clasificación de Kellgren-Lawrence, no serán suficientes para diagnosticar pacientes con OA temprana.

Luyten *et al.*²² proponen una clasificación más amplia y específica, incluyendo otros métodos de evaluación estructural como son la artroscopia y la RM²². Así, además de valorar los signos clínicos y radiográficos habituales, se evalúan las lesiones cartilaginosas diagnosticadas por

artroscopia según la clasificación ICRS (*International Cartilage Repair Society*) y las escalas de valoración en RM de lesiones condrales y meniscales: BLOKS (*Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score*) y WORMS (*Whole-Organ Magnetic resonance imaging Score*)²².

Con el fin de apreciar y entender mejor los resultados de los estudios clínicos y de los nuevos tratamientos, es necesario mejorar la caracterización de las poblaciones de pacientes objeto de estudio clínico. De hecho, en los ensayos y en la práctica clínica se observa que los resultados pueden ser muy diferentes dependiendo del perfil de pacientes que valoran los artículos publicados.

Por otra parte, la identificación y la caracterización de pacientes con *riesgo de progresión* del proceso de OA parecen imprescindibles para poder evaluar la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, además de los criterios de clasificación de la OA de rodilla (dolor, crepitación, claudicación, estrechamiento radiográfico), se han propuesto estos nuevos criterios de clasificación para poder valorar la OA temprana. Su empleo permitirá identificar una subpoblación de pacientes con signos de enfermedad en estadios emergentes y valorar un mayor riesgo de desarrollo progresivo de OA.

Con la creciente disponibilidad de los nuevos tratamientos biológicos, esta forma de clasificación será útil para caracterizar mejor las poblaciones de pacientes que entran en los estudios clínicos, contribuyendo así a uno de los objetivos principales de los enfoques modernos de la medicina más personalizada²²: la identificación de los pacientes en situación de riesgo y que pueden responder al tratamiento.

Conclusiones

Puesto que ninguna terapia ha demostrado poseer las características de un tratamiento ideal, el uso de estos agentes todavía debe considerarse con precaución mediante la evaluación de la relación riesgo/beneficio.

Sin embargo, en adelante tendremos que empezar a considerar el tratamiento en particular durante las primeras fases de la degeneración. Tendremos que llegar a caracterizar adecuadamente a los pacientes para que la terapia aplicada tienda a evitar el impacto negativo sobre el tejido cartilaginoso.

Los médicos debemos tener objetivos realistas respecto al posible resultado de las diferentes terapias de IIA, e informar a los pacientes. Estos tratamientos tienen que considerarse junto con otras medidas conservadoras.

Bibliografía

1. Curl W, Crome J, Gordon R, Rushing J, Smith B, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31.513 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 1997;13:456-60.
2. Hjelte K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1000 knee arthroscopies. *Arthroscopy*. 2002;18:730-4.
3. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2007;213:626-34.
4. Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology*. 2005;44:1531-7.
5. Maetzel A, Li LC, Pencharz J, Tomlinson G, Bombardier C. The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: a comparative study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:395-401.
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:455-74.
7. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ*. 2004;328:869-74.
8. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleto MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD005328.
9. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP. Guidelines for testing slow acting drugs for treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1994;21(WHO/ILAR Suppl):65-71.
10. Couceiro JM, Cotón F, Fernández A, Collado A, Usabiaga J, Coronel P, et al. Estudio multicéntrico de la eficacia del tratamiento intraarticular con ácido hialurónico (Adant®) en artrosis de rodilla. *Rev Esp Reumatol*. 2003;30:57-65.
11. Evaniew N, Simunovic N, Karlsson J. Cochrane in CORR: visco-supplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472:2028-34.
12. Goldberg VM, Coutts RD. Pseudoseptic reactions to hylan visco-supplementation: diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;419:130-7.
13. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: an overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64:669-77.
14. Mar J, Romero-Juradó M, Arrospide A, Fidalgo AE, Soler-López B. Análisis de costes del tratamiento con viscosuplementación con ácido hialurónico estabilizado en

- pacientes con artrosis de rodilla candidatos a implantación de prótesis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2003;57:6-14.
15. Laudy ABM, Bakker EWP, Rekers M, Moe MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49:657-72.
 16. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, García Gutierrez A, *et al*. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2012;28:1070-8.
 17. Halpern B, Chaudhury S, Rodeo SA, Hayter C, Bogner E, Potter HG, *et al*. Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Clin J Sport Med*. 2013;23:238-9.
 18. López de Argumedo González de Durana M, Galnares Cordero L. Inyección intraarticular de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de la artrosis de rodilla. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. OSTEBA.
 19. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res*. 2003;52:404-7.
 20. Baltzer AWA, Moser C, Jansen SA, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17:152-60.
 21. Kon E, Filardo G, Drobic M, Madry H, Jelic M, Van Dijk N, *et al*. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20:436-49.
 22. Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20:401-6.

Normas de publicación

Información

Los trabajos pueden enviarse directamente a redaccion@esmon.es, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a **Journal of Cartilage Disease**. Los trabajos se centrarán en diferentes temas relacionados con las afecciones del cartílago articular de la rodilla, una patología cada vez más frecuente, que sea de utilidad para los profesionales que las tratan y abra nuevas posibilidades de cara al futuro.

El coordinador se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original.

Journal of Cartilage Disease no acepta la responsabilidad de afirmaciones realizadas por los autores.

Descripción de las secciones

Revisión

Se trata de una revisión muy práctica realizada por un experto, donde actualizar el tema, ofrecer un resumen útil de los aspectos más importantes a tener en cuenta, e incluir las controversias y situación más actual.

Extensión: 8-9 páginas de Word.

Artículo breve

Se trata de un trabajo donde el autor ha de realizar una puesta al día de un tema concreto de manera resumida, destacando tan sólo las últimas actualizaciones.

Extensión: 4-5 páginas de Word.

Presentación de artículos

Los textos se presentarán en formato Word, escritos en lengua castellana. Se presentará en Word, a un espacio y medio, además se añadirán en páginas aparte, separadas, las tablas y figuras, en número suficiente para ilustrar el trabajo.

Es importante incluir elementos gráficos para hacer más atractiva la publicación.

El artículo debe contener:

- El título (conciso e informativo).
- Nombre y apellidos de los autores.
- Nombre del (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a la (s) que el trabajo debe ser atribuido.
- Nombre y dirección del responsable de la correspondencia.
- Resumen y palabras clave: contendrá un resumen de una extensión de unas 150-200 palabras. A continuación del resumen deben incluirse de tres a seis palabras clave.
- La primera vez que aparezca una sigla debe explicarse en el texto. Por ejemplo: Organización Mundial de la Salud (OMS). Después puede utilizarse tan sólo la sigla, OMS.

Títulos: el título general del trabajo en minúsculas, negrita y tamaño 14. Debajo debe figurar el nombre y los dos apellidos del autor en minúscula, negrita y tamaño 12. Los títulos de los subapartados deben ir en minúsculas, negrita y tamaño 12.

Autor: debe aparecer el nombre completo del autor y el crédito o filiación con el que desea firmar el trabajo. Si se trata de más de un autor, deberán aparecer los diferentes nombres con sus filiaciones correspondientes.

Todos los trabajos deben incluir un e-mail de contacto que será incluido en la publicación.

Resumen: todos los trabajos deben incluir un texto resumen de unas 150-200 palabras aproximadamente.

Palabras clave: de tres a seis palabras clave descriptivas del artículo.

Tablas y figuras: el texto debe ir acompañado de tablas e imágenes en proporción al texto escrito. Cada tabla y figura debe estar numerada y con su título correspondiente. Se deben citar en el texto de forma correlativa la primera vez que aparezcan.

- Las imágenes se deben enviar en formato: jpg o TIFF (300 DPI).
- Debe incluirse en el pie de la imagen la fuente, siempre que sea necesario.
- Las abreviaturas utilizadas en las tablas y figuras deben acompañarse de una nota aclaratoria al pie.

Es importante que el autor disponga del permiso correspondiente para publicar cualquier imagen que no sea propia o de uso libre. De esta manera se consigue que todo el material publicado esté al día respecto al tema de los permisos de publicación. Le recordamos que las imágenes de internet en general no están exentas de derechos de autor y que siempre se ha de tener en cuenta la fuente para pedir el permiso correspondiente para su utilización.

Bibliografía: todos los trabajos deben contener un mínimo de 10 citas bibliográficas con el fin de enriquecer el contenido de la publicación. Las citas bibliográficas deben figurar en el texto en superíndice, ejemplo^{6,7}. Todas las citas deberán incluirse en el texto de forma ordenada la primera vez que se citan y según el orden siguiente (normas de Vancouver):

- Si se cita un artículo de una revista:
 - Apellido e inicial de todos los autores, si son más de 6 se relacionan sólo los 6 primeros *et al.*
 - Título completo del artículo en la lengua original.
 - Título abreviado de la revista según el Index Medicus (no sirven trabajos o documentos no publicados en revistas científicas o tesis).
 - Año de la publicación, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo:

Thomas JW, Ashcraft MLF. Measuring severity of illness: A comparison of interrater reliability among severity methodologies. *Inquiry* 1989;26:483-492.

- Si se cita un libro o monografía publicada se seguirá este orden: a) apellidos e inicial del nombre de los autores, b) título del capítulo, c) apellido e inicial de los editores; d) título del libro; e) ciudad, editorial, año de edición y páginas completas. *Ejemplo:*

Wiley MM. Los GRD en Europa: revisión de los proyectos de investigación y experimentación. En: Casas M, ed. Los grupos relacionados con el diagnóstico. Experiencia y perspectivas de utilización. Barcelona: Masson, 1991:85-135.

- Si es una cita de Internet. *Ejemplo:*

Australasian College for Emergency Medicine. Standard Terminology. Melbourne, 2001. (Consultado 15 Diciembre 2009). Disponible en: <http://www.acem.org.au>.

Aceptación de artículos

El coordinador se reservará el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones y cambios de los mismos cuando lo considere necesario.

La Secretaría de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados y posteriormente se informará acerca de su aceptación.

Con la colaboración de:

