

LA REGENERACIÓN/REPARACIÓN DEL CARTÍLAGO ES UNA REALIDAD CLÍNICA

Catedrático de Ortopedia de la Universidad de Gothenburg (Suecia)

LARS PETERSON

Introducción

Durante más de dos milenios, entre los médicos ha predominado una visión nihilista del tratamiento de las lesiones en el cartílago articular. Hunter (1743) afirmó que “Desde Hipócrates hasta la actualidad es universalmente aceptado que el cartílago ulcerado es un asunto problemático, pues una vez dañado es imposible repararlo” (Hipócrates 300 AC). A pesar del gran desarrollo general en la medicina y en la biotecnología asociada durante los 250 años desde la afirmación de Hunter, la mejora en el tratamiento de las lesiones de cartílago ha sido muy lenta y de poco éxito. La mínima capacidad de cura intrínseca de las lesiones traumáticas y micro-traumáticas es consecuencia del hecho de que los condrocitos del cartílago cercano no pueden migrar a la zona lesionada y producir allí una nueva matriz que haga posible la regeneración o la reparación. Lo que viene después es un deterioro continuo del cartílago circundante por la combinación de desgaste mecánico y degradación enzimática que terminará en osteoartritis. La clave para un buen tratamiento está en una investigación interdisciplinar y en el trabajo de un equipo de desarrollo clínico. La comprensión de la fisiología y patofisiología del cartílago junto con la biología celular y los biomateriales es el contexto básico necesario para progresar hacia nuevas terapias dirigidas a las enfermedades del cartílago y lesiones traumáticas. El objetivo del tratamiento actual y futuro es restaurar la función de la articulación sinovial con la regeneración o reparación del cartílago en la superficie dañada.

Las publicaciones de nuevas y modificadas técnicas a mediados de 1990 con unos resultados motivadores a corto y medio plazo, y más tarde a largo plazo, han dado nuevas esperanzas a los jóvenes pacientes e incluso a los médicos implicados en los tratamientos.

Estado Actual.

Los procedimientos estimulantes de la médula ósea, tales como las microfracturas introducidas por Steadman y la artoplastia por abrasión realizada por Johnson, son modificaciones del *drilling* de Pridie basado en la perforación y abrasión superficial de la placa ósea subcondral que permite la pérdida de sangre y la invasión de fibroblastos y células madre mesenquimales en la zona a reparar, produciendo principalmente tejido fibroso. En el procedimiento de

micro-fracturas, se han logrado resultados de Buenos a Excelentes en el 70% a los 11 años de seguimiento. Pero en los atletas los resultados decaen tras 2 ó 3 años hasta un 40%.

El trasplante de injerto osteocondral autólogo es una técnica para obtener cilindros osteocondrales de zonas de menor carga de peso y trasladarlos a las zonas dañadas; fue introducida por Hangody y Bobic. Estos procedimientos producen mejores resultados con lesiones de un tamaño de 2 a 3 cm². Se ha informado de un 90% de resultados de Buenos a Excelentes en lesiones de menor tamaño. Los injertos osteocondrales alogénicos también se usan especialmente en Norteamérica. Peterson *et al* introdujeron en 1987 una técnica realmente nueva utilizando condrocitos autólogos aislados de pequeñas biopsias de cartílago y cultivados en el laboratorio para luego ser trasplantados en la zona defectuosa bajo una solapa periosteal suturada a los bordes del defecto. Fue la primera vez que unas células aisladas y cultivadas fueron trasplantadas a un defecto de cartílago para estimular la cicatrización. Se obtuvieron resultados de Buenos a Excelentes en un 90% de lesiones en los cóndilos femorales y en osteocondritis disecante del fémur. Las biopsias mostraron más de un 80% de tejido tipo hialino en microscopia. Los resultados a largo plazo con un seguimiento de 10 a 20 años no mostraron ningún deterioro a lo largo del tiempo. En lesiones bipolares, las situaciones hueso a hueso en las articulaciones tibiofemoral y patelo-trocLEAR llegaron a resultados de Buenos a Excelentes en un 75% de los casos a los 10/15 años. En defectos mayores de 10 cm² y en defectos múltiples (de 2 a 5 defectos en una articulación) se han obtenido resultados de Buenos a Excelentes en un 84% a los 10/20 años de seguimiento.

Entorno óptimo

La ampliación de las indicaciones para el ACI (Autologous Chondrocytes Implantation) se ha centrado en la creación de un entorno óptimo para la supervivencia del tejido reparador en periodos postoperatorios cortos y largos. Esto incluye tratar la complejidad y la multitud de factores en el historial que puedan causar la lesión o su progresión hacia osteoartritis secundaria. Factores previos como inestabilidad ligamentosa - insuficiencia LCA, LCP, LCM LCL - deben corregirse en un procedimiento de etapa o concomitante al ACI.

El mal alineamiento de varus o de valgus debe corregirse mediante osteotomías de descarga. Es necesario tratar la inestabilidad y el mal alineamiento rotuliano y deben corregirse los factores previos, incluyendo la displasia troclear cuando esté presente. En grandes lesiones patelo-troclears no contenidas o bipolares sin mal alineamiento puede ser necesaria una **medialización** de descarga de las

tuberosidades de tibia. La **ausencia** de menisco después de meniscectomía total o subtotal debe ser tratada con la sustitución parcial del menisco o con el trasplante aloinjerto de menisco, a menudo en un procedimiento de dos fases.

Los defectos o patologías óseas necesitan ser tratados con un trasplante autólogo de injerto óseo y un trasplante autólogo de condrocitos en la parte superior, lo cual se denomina procedimiento Sandwich. El establecimiento de condiciones ambientales óptimas es de máxima importancia para la supervivencia a corto y largo plazo de las áreas trasplantadas, independientemente de las técnicas utilizadas.

Tendencias futuras en investigación básica y desarrollo clínico

La investigación en fisiología y patofisiología celular es necesaria para comprender los procesos de degradación (catabólicos) y los procesos de construcción (anabólicos) en el metabolismo del cartílago. Pueden diseñarse fármacos para bloquear el catabolismo y estimular el anabolismo en el cartílago dañado, y en técnicas de reparación o tratamiento regenerativo donde los factores de crecimiento pueden desempeñar un papel importante. La renovación de cartílago es importante para comprender y averiguar las necesidades de suplementos como el ácido hialurónico, sulfato de creatina y glucosalina, precolágeno y otras sustancias necesarias para curar y mantener una renovación metabólica normal, la cual es muy lenta en comparación con otros tejidos en el sistema musculoesquelético. Otra cuestión importante es encontrar los tipos de células óptimas, tales como las células progenitoras del cartílago articular, células madre mesenquimales, células madre embrionarias, células madre fetales o juveniles, células madre alogénicas, células madre xenogénicas, etc. Estas opciones pueden simplificar el procedimiento hacia un proceso de un paso. El aislamiento directo de condrocitos en trozos de cartílago picados y unidos en una membrana reabsorbible e implantada en un procedimiento está siendo objeto de investigación clínica, etc. Aquí en España, **Clínica CEMTRO**, se estudia el uso de un **número óptimo** de células para la implantación, y los estudios con animales muestran resultados prometedores y están siendo objeto de investigación clínica.

Evaluación objetiva de la reparación del cartílago

La finalidad del tratamiento de cartílago es restaurar la función de la articulación sinovial con el transcurso del tiempo. El tejido fibroso de reparación no es un tejido idéntico al del cartílago articular como resultado de algunos tratamientos, mientras que el tejido tipo hialino es el resultado

predominante tras un ACI, cercano a la regeneración de tejido hialino idéntico. Las biopsias que muestran el tejido tipo hialino parecen correlacionarse bien con resultados superiores de mayor duración además de con la rigidez de indentación restaurada de la zona reparada.

Las herramientas óptimas para evaluar la calidad del tejido de reparación no deben ser invasivas y sí eficaces. La representación óptica por resonancia magnética, mejorada mediante gadolinio, parece ser la herramienta más prometedora para evaluar el tejido cartilaginoso, la cantidad de relleno, anclaje e integración del tejido circundante, el contenido cuantitativo y cualitativo de **glucosaminoglicano**, los tipos de colágeno, etc. La mejora en el futuro de la técnica dGEMRIC y de otras mejorará las posibilidades de identificar la calidad y la cantidad de los componentes esenciales y la maduración del tejido de reparación o regenerativo con el transcurso del tiempo.

Bio-marcadores.

Los bio-marcadores catabólicos y anabólicos procedentes del líquido sinovial han sido estudiados. En varios estudios se ha seguido a los bio-marcadores desde los períodos postraumáticos a los períodos posteriores al tratamiento que reflejan procesos subsiguientes de tipo catabólico y anabólico. Los bio-marcadores de deterioro del cartílago en osteoartritis o tras un trauma que se obtienen de muestras de sangre pueden ser una vía de diagnóstico en el futuro y han de ser investigados en profundidad.

Ingeniería de tejidos.

El uso de materiales de bioingeniería en membranas, geles, etc. ofrece grandes oportunidades de mejora en la regeneración de cartílago. Puede mejorar las técnicas artroscópicas, apoyar la producción y pervivencia de matriz, permitir que pronto se pueda soportar peso otra vez y volver a las actividades laborales y deportivas. La colaboración entre médicos y bioingenieros ya ha dado sus frutos en tratamientos clínicos como el Hialoinjerto en Italia, las membranas de colágeno **MACI (Membrane Autologous Chondrocytes Implantation)** de origen animal I/III en España, geles colágenos, esferoides, etc.

Resumen.

El desarrollo más reciente de distintos tipos de técnicas de tratamiento del cartílago tales como los procedimientos de estimulación de la médula ósea – **los trasplantes** osteocondrales de auto-injertos y aloinjertos y el trasplante de

condrocitos autólogos - están dando prometedores resultados a medio y largo plazo, y podemos esperar una mejora continuada especialmente en terapia celular cuando se mejoren y utilicen diferentes membranas y andamiajes proteínicos. La colaboración entre científicos, ingenieros de tejido y cirujanos ortopédicos está en marcha y será fructífera en las próximas décadas. El trasplante de condrocitos autólogos, la primera terapia ortopédica basada en células, es un paso adelante y se mejorará con el tiempo.