



# Terapias biológicas en patología articular de tobillo

Isabel Guillén Vicente<sup>1</sup>, Juan Manuel López Alcorocho<sup>2</sup>, Elena Rodríguez<sup>2</sup>, Ramón Navarro<sup>3</sup>, Tomás Fernández Jaén<sup>4</sup>, Pedro Guillén García<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Pie y Tobillo, Unidad de Cartílago, Clínica CEMTRO, Madrid

<sup>2</sup>Unidad de Terapia Celular, Clínica CEMTRO, Madrid

<sup>3</sup>Unidad de Pie y Tobillo, Clínica CEMTRO, Madrid

<sup>4</sup>Unidad de Medicina del Deporte, Clínica CEMTRO, Madrid

<sup>5</sup>Dirección Médica, Clínica CEMTRO, Madrid

## JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Las lesiones condrales, u osteocondrales, traumáticas o no traumáticas, producidas en el cartílago articular del tobillo evolucionan con el tiempo a procesos de osteoartritis (OA) degenerativas, los cuales habitualmente se tratan con la sustitución total de la articulación con prótesis o con una artrodesis del tobillo.

La artrosis es el resultado de la pérdida de la estructura articular como consecuencia del daño del cartílago articular. Aunque la degradación del cartílago es el evento central en la patogénesis de la artrosis, otros tejidos como el sinovial o el hueso subcondral participan en el inicio y desarrollo de esta patología.

Las lesiones que abarcan todo el grosor del cartílago muestran una capacidad casi nula de reparación intrínseca, y cuando esta sucede se produce un “cartílago de reparación” sin colágeno tipo II, que es el elemento imprescindible para mantener la adecuada propiedad biomecánica de la articulación.

En los últimos años se despierta interés por el cartílago y se impone el cultivo celular como mejor técnica.

## FISIOLOGÍA

En un principio se pensó que los condrocitos eran células completamente diferenciadas con poca funcio-

nalidad; sin embargo se ha observado que además de ser capaces de mantener la homeostasis del cartílago, también poseen la capacidad de activarse y transdiferenciarse en células con características que semejan a otras células especializadas y diferenciadas, como los fibroblastos o las células del sistema inmune, como las células presentadoras de antígeno o los macrófagos. Estas características se han observado cuando los condrocitos se encuentran en un ambiente distinto o patológico, como ocurre cuando se les pone en cultivo o durante la OA.

Los condrocitos son células que se generan a partir de los condroblastos que forman parte del tejido cartilaginoso. Se encuentran en el cartílago y producen y mantienen la matriz cartilaginosa, que está constituida principalmente por colágeno, proteoglicanos y glucoproteínas. Por tanto, podemos afirmar que se trata del tipo de célula del tejido cartilaginoso. El hueco donde se encuentra el condrocito se denomina laguna condrocítica. El condrocito se puede dividir y formar grupos de 5 o 6 condrocitos en cada laguna. A los condrocitos de una misma laguna se les llama grupo isogénico<sup>1</sup>.

Podemos afirmar que los condrocitos pueden estar dispuestos individualmente o en grupos. Algunos forman grupos isogénicos coronarios (división celular en varios planos) y otros grupos isogénicos axiales (división celular en un solo plano)<sup>2</sup>.

## REPARACIÓN O REGENERACIÓN

Cuando se produce una lesión en el organismo, este la repara y se forma un tejido sustitutivo de la lesión, pero no es igual. Así, cuando nos hacemos una herida en la piel tendremos una reparación, que formará una cicatriz, pero que nunca será piel. Lo que ocurre en estos casos es que el tejido formado es biológicamente y funcionalmente útil. Hecho que no ocurre en el cartílago articular cuando se lesiona, ya que el tejido de reparación que se forma no es cartílago hialino y no realiza las funciones biomecánicas de este de amortiguar y distribuir las cargas. En el organismo existen solo 3 tejidos que se regeneran: el hueso, la córnea y el hígado.

En las lesiones traumáticas del cartílago articular, la respuesta reparadora depende de si está, o no, lesionado el hueso subcondral. Cuando la lesión afecta solo al cartílago, la fase reparadora depende de los condrocitos, que poseen muy poco potencial metabólico y, además, son escasos, por lo que se produce una respuesta insuficiente. También en estos casos se daña la cápsula articular, que sangra y ayuda a la formación de tejido de reparación carente de colágeno tipo II e incremento de colágeno tipo I, como sucede en las cicatrices. Cuando la agresión es profunda y el hueso subcondral está dañado (osteocondritis disecante, osteonecrosis, fracturas articulares y desprendimientos osteocondrales traumáticos) resulta un defecto osteocartilaginoso que origina una estimulación de la médula ósea por medio de la sangre del hueso subcondral, de los fibroblastos y de las células madre mesenquimales, que da lugar a un tejido fibroso o fibrocartílago, pero no se regenera cartílago hialino. Así, tal y como ocurre en la lesión superficial del cartílago, en el tejido de reparación que se forma cuando el hueso subcondral está roto, solo aparece colágeno tipo I y no tipo II. En resumen, es un hematoma local al que llegan fibroblastos y vasos<sup>3</sup>.

Esta nula capacidad de regeneración de las lesiones traumáticas del cartílago, como se explica en el párrafo anterior, hace que los condrocitos, desde su lecho, no sean capaces de migrar a la zona lesionada y producir matriz extracelular nueva para regenerar el tejido lesionado. Así, tras la lesión cartilaginosa, solo se espera, debido a la mala calidad del tejido de

reparación sin colágeno tipo II, el desgaste mecánico y la degradación enzimática que dan lugar a un daño o deterioro persistente y progresivo del cartílago próximo que evoluciona hacia una OA avanzada, que finalmente precisará tratamiento protésico.

En esencia, los fenómenos biológicos que producen la artrosis son: falta de cartílago, causa principal y una inflamación crónica secundaria.

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

- *Procedimientos paliativos.* Son los procedimientos que no consiguen una curación de la lesión, sino que tienen un efecto antiálgico: limpieza articular y lavado, puesta a plano de la lesión con: radiofrecuencia y/o desbridamiento. Otros procedimientos que actúan sobre los efectos de la inflamación, como los diversos medicamentos que existen en el mercado de glucosamina, ácido hialurónico (AH) e infiltraciones de distintos productos, plasma rico en plaquetas (PRP), infiltraciones de corticoides, AH, etc.
- *Técnicas de estimulación.* En las que se produce una estimulación de la medular del hueso para que, con el sangrado, se forme un tejido de reparación, que puede ser fibrótico o fibrocartílago. Estas técnicas son: abrasión, perforaciones y microfracturas. Son técnicas que consiguen una reparación, pero no una regeneración tisular.
- *Técnicas de restauración.* Son las técnicas que reponen un tejido cartilaginoso de estructura normal. En este grupo se encuentran técnicas como: injerto autólogo osteocondral (mosaicoplastia); aloinjerto osteocondral; injerto de condrocitos autólogos (ACI); injerto de condrocitos autólogos en membrana (MACI); *instant cement cell* (ICC); hialoinjerto, y actualmente en investigación, terapias con células madre o mesenquimales o células madre pluripotenciales inducidas (iPS; por sus siglas en inglés, *induced pluripotent stem*).

En las *técnicas paliativas* cabe resaltar los métodos no invasivos. Los más comúnmente usados son los medicamentos glucosamina, AH, etc. No existen estudios científicos que muestren una evidencia favorable tras el uso de este tipo de productos en cuan-

to a la mejoría en el estadio de la artrosis, aunque sí existen algunas publicaciones que muestran mejoría clínica en los pacientes con respecto a placebo<sup>5</sup>.

Dentro de estas mismas técnicas paliativas tenemos las infiltraciones. En este gran grupo podemos encontrar las infiltraciones con corticoides, AH, PRP y, finalmente, células madre mesenquimales adultas (CMA).

- *Infiltraciones con corticoides.* Han sido, y siguen siendo, ampliamente usadas. Actúan sobre la inflamación dentro del proceso de la artrosis. Es un producto accesible, económico y eficaz para la artrosis, aunque no hay que olvidar que tiene un efecto perjudicial para el cartílago, por lo que no se debe abusar. Por ello se deben usar en procesos inflamatorios agudos dentro de un proceso crónico de artrosis.
- *Infiltraciones de AH.* Al igual que su tratamiento por vía oral, no varían el estadio de la enfermedad, pero sí tienen un efecto condroprotector al disminuir el roce articular por su efecto lubricante y, así, disminuye el dolor.
- *Infiltraciones de PRP.* Están muy extendidas en la actualidad. En la bibliografía hay numerosos artículos sobre este tipo de tratamientos. Los resultados son dispares, aunque los últimos estudios hablan de mejoría clínica del paciente con inyecciones de PRP con respecto a placebo o AH, pero sin existir una mejoría de estadio de la artrosis<sup>4,5</sup>. También apuntan a una mayor mejoría en estadios poco avanzados de la enfermedad. Asimismo, se puede observar gran disparidad de los datos debido a la dificultad de reproducir las mismas circunstancias, ya que no todos los sistemas cerrados de los laboratorios obtienen el mismo producto y, además, no se obtiene el mismo producto en el mismo paciente en distintos momentos. Por ello es una técnica poco reproducible y muy variable entre distintos centros y sistemas.
- *Infiltraciones de CMA.* Se obtienen de médula ósea o de grasa<sup>6-9</sup>. Podemos resumir tres tipos de células madre según su capacidad de diferenciarse:
  - Totipotentes. Son capaces de formar un individuo completo.

- Pluripotentes. Se diferencian en las 3 capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo), pero nunca forman el individuo completo.
- Multipotentes. Se pueden diferenciar a un tipo celular, pero de la misma capa embrionaria.

Estas células CMA, por lo tanto, se consideran multipotentes. A día de hoy, no se han conseguido condrocitos a partir de ellas, ni en inyecciones intraarticulares, ni sembrándolas en un biomaterial e implantándolas en la zona de la lesión. Nuestro grupo de investigación realizó un estudio en el modelo animal de la oveja, en el que se compararon 3 tipos de tratamientos para el cartílago lesionado: perforaciones, CMA en membrana (colágeno I/III) y cultivo de condrocitos autólogos en membrana, todos implantados en lesiones grado IV. Nuestros resultados mostraron que el único tratamiento que produjo cartílago hialino fue con los ACI, pero en ningún caso se formó cartílago hialino con perforaciones o con implantes de CMA<sup>10</sup>.

Por último, existen otras técnicas que colocan membrana de colágeno tras estimulación de la medular con perforaciones, y otros productos en gel o en microesferas, pero hay gran variabilidad del producto y gran incertidumbre en los resultados<sup>11,12</sup>.

Las técnicas como lavado articular, radiofrecuencia, exéresis de osteofitos o desbridamiento, son técnicas que se usan ampliamente. Se indican en casos que presentan poca clínica y, en ocasiones, en pacientes cuando son hallazgos quirúrgicos. Son técnicas seguras que no varían el estadio de la enfermedad, pero que mejoran la clínica o el roce articular.

Las técnicas de estimulación son los procedimientos más usados actualmente.

La abrasión consiste en regularizar por artroscopia las lesiones condrales que nos encontramos habitualmente, con el fin de evitar el roce del cartílago del astrágalo con la tibia durante el movimiento.

Las perforaciones provocan una apertura de la medular del hueso con la finalidad de que este sangre y así, desde la médula ósea, vendrán los factores biológicos necesarios que pondrán en marcha los mecanismos fisiológicos para reparar la lesión. Esta técnica no es fácil en el astrágalo, puesto que la lesión está

cubierta por la tibia y su accesibilidad para realizar las perforaciones es difícil, precisando, en muchas ocasiones, hacer las perforaciones retrógradamente o a través de la tibia.

La técnica de microfracturas es un procedimiento muy parecido al anterior, pero la profundidad de la perforación es menor, llegando únicamente al hueso subcondral. Esta técnica, sin embargo, es mucho más fácil para el tobillo que la anterior y existen instrumentales específicos para ello.

Estas 2 técnicas tienen, como contrapartida, la gran importancia que se ha visto en la integridad del hueso subcondral. Cuando existe una necrosis del hueso, el cartílago sano termina por desprenderse y enfermar. Esto ha llevado a estudiar el efecto del hueso subcondral sobre el estado del cartílago. Así, se ha observado que existen numerosas señales bioquímicas que, desde el hueso, avanzan hacia el cartílago. El deterioro de la arquitectura subcondral de forma tardía conlleva un deterioro de los resultados primarios con el tiempo. También está cada vez más en duda que la nutrición del cartílago provenga del líquido sinovial, como siempre nos enseñaron. Aparte, estas cirugías previas condicionan un mal entorno articular y tisular para nuevos tratamientos quirúrgicos.

Como técnicas de restauración, la primera y mejor de todas es la reparación primaria. Consiste en la fijación del fragmento con tornillos, pines biorreabsorbibles o puntos sueltos, con la finalidad de reponer el fragmento en el lecho de la lesión. Nosotros hemos realizado un estudio de la viabilidad de estos fragmentos condrales y osteocondrales y hemos llegado a la conclusión de que solo existen células sanas y viables en fragmentos con poco tiempo de evolución desde la lesión, mejor en gente joven y mejor en fragmentos osteocondrales que en condrales aislados<sup>13</sup>.

El injerto autólogo osteocondral consiste en colocar en la lesión un injerto extraído de una zona de no apoyo de otra articulación del propio paciente. En esta técnica, llamada mosaicoplastia, se toma un cilindro de 0,8 cm de la rodilla (zona intercondílea o de tróclea femoral interna de la zona más medial) y se coloca en la lesión de astrágalo. Tiene el inconveniente de que es una cirugía difícil, que en muchas ocasiones necesita más de un cilindro. Eso nos lleva a, difícilmente, colocar los cilindros a plano, teniendo

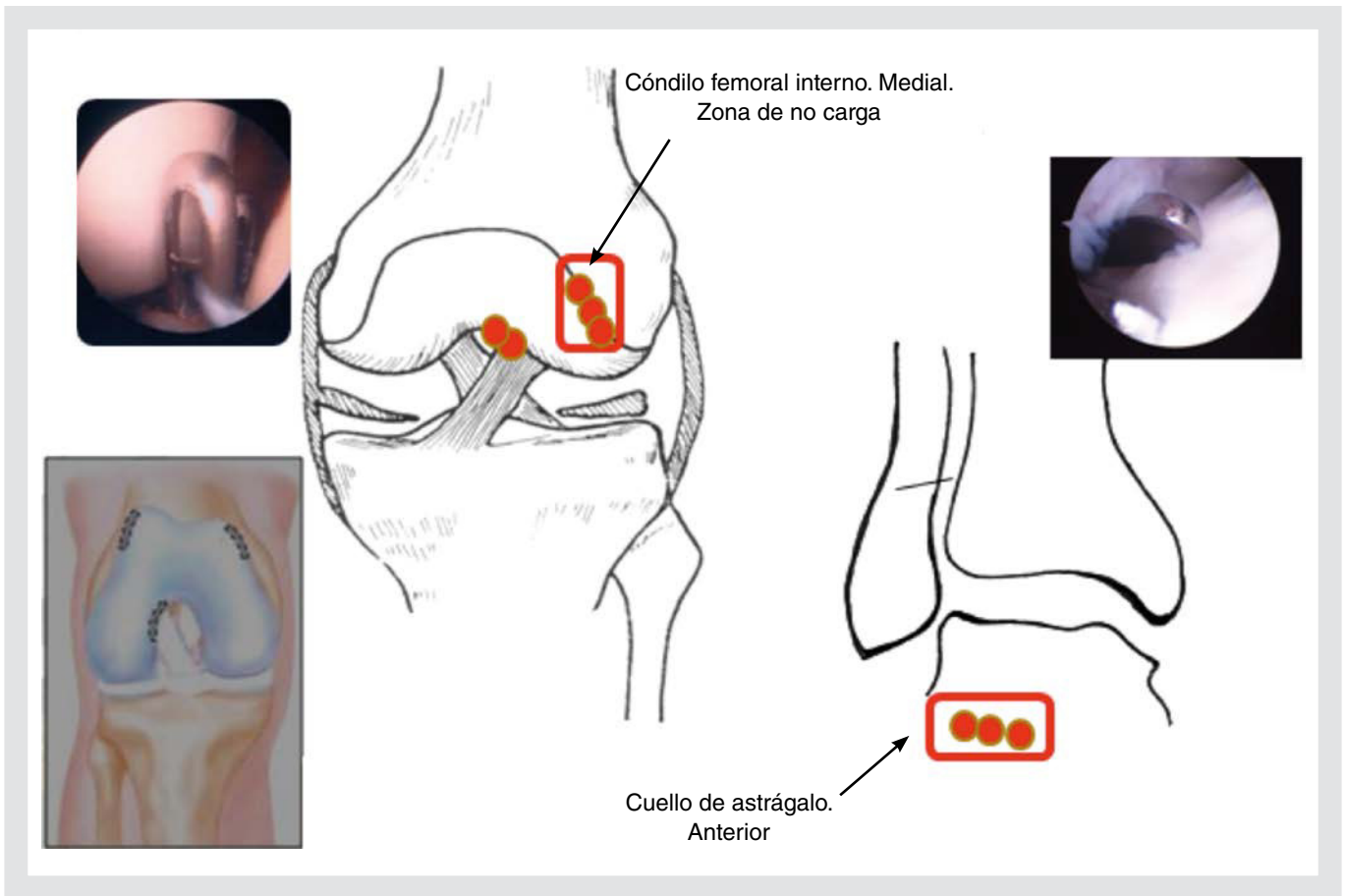
que tomar el injerto de otra articulación del paciente. La ventaja es una restauración del cartílago con estructura normal y en un solo tiempo quirúrgico.

El aloinjerto osteocondral consiste en la utilización de injertos de cadáver. Es una técnica muy buena para grandes defectos, no solo de cartílago sino también de hueso y con alteración en alineaciones del tobillo en grandes defectos. Para asegurarse la viabilidad de los condrocitos, los injertos deben ser extraídos antes de las 24 h posmortem y almacenados a bajas temperaturas<sup>14,15</sup>. El cartílago desaparece con el tiempo.

El injerto autólogo de cartílago es la única técnica que regenera el cartílago hialino a partir del cartílago del propio paciente en cualquiera de sus modalidades, ACI, MACI o ICC. Con este procedimiento se cultivan condrocitos del propio paciente y, una vez obtenido el número de células adecuado, se colocan en el defecto. Consiste en realizar una primera cirugía artroscópica para valorar la lesión, el tamaño, la accesibilidad quirúrgica (artroscópica o abierta), la localización y la profundidad (fig. 1). Si se decide hacer esta cirugía se toma una biopsia de cartílago sano (del cuello del astrágalo). Se envía al laboratorio de terapia celular (sala blanca) a cultivar, hasta obtener millones de células del propio paciente que, en una segunda cirugía, se implantarán en el lecho de la lesión. La segunda cirugía es la que difiere entre estas 3 técnicas<sup>15-18</sup>.

Desde hace 19 años, venimos aplicando implantes de condrocitos autólogos (ACI, 152 casos) en los defectos condrales y osteocondrales de la rodilla y tobillo, y hemos mejorado los resultados con la siembra de los cultivos de condrocitos sobre membrana (MACI, 174 casos). Desde hace 5 años, la aplicación se hace con una altísima densidad celular y ha supuesto obtener una marcada mejoría en los resultados<sup>19-21</sup>. Esta técnica la llamamos ICC y la hemos aplicado en 139 casos, 110 casos en rodillas, 27 en tobillos y 2 en caderas<sup>21-23</sup>. La mayor densidad celular ha sido un gran logro de nuestra Unidad de Investigación y numerosos trabajos de importantes revistas científicas lo apoyan<sup>10</sup>.

Para demostrar la mejoría de los resultados realizamos un trabajo que, tras demostrar cuántas células podía soportar por centímetro cuadrado de membrana, que vienen a ser de 5 a 8 millones, sea cual fuere el



**Figura 1.** Zona de toma de biopsia de cartílago en rodilla y tobillo. Se toman 3-4 fragmentos de cartílago del tamaño de un grano de arroz.

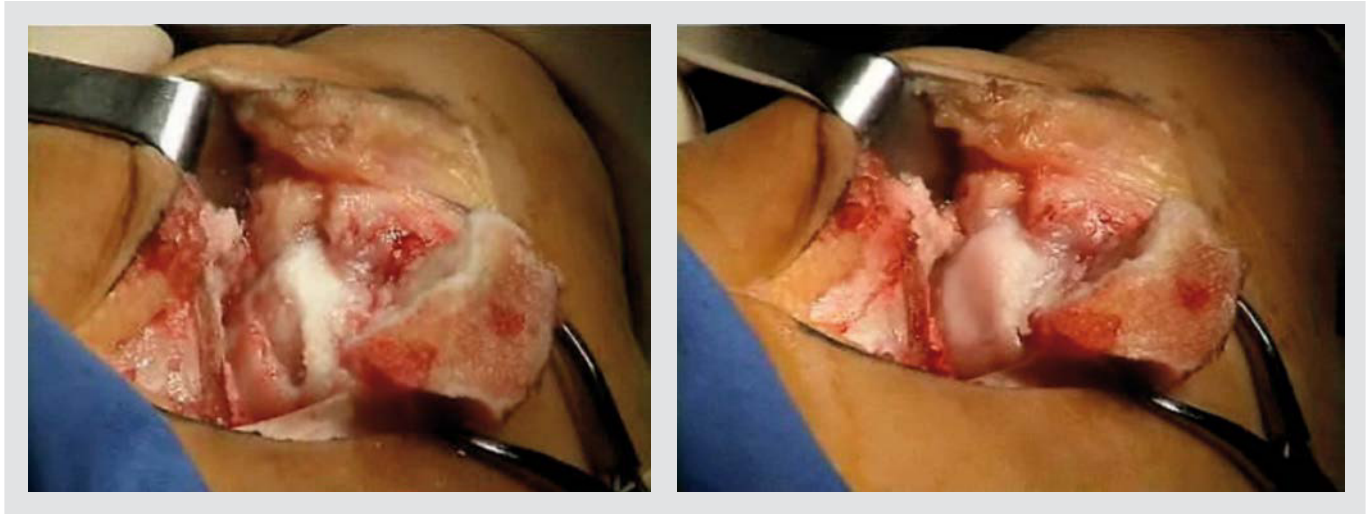
tamaño del defecto, en cualquier caso aplicamos más de 20 millones de células, que era el total de células que conseguíamos en el MACI (membrana de  $4 \times 4$  cm). Por ejemplo, un defecto condral de  $2 \times 2$  cm, con la técnica MACI aplicaríamos solo 4 millones de células (1 millón por  $\text{cm}^2$ ); sin embargo, en la misma lesión  $2 \times 2$  cm, con la técnica ICC implantamos 20 millones de células (5 millones por  $\text{cm}^2$ ).

Esta alta densidad celular mejora los resultados y, en el *second look*, lo hemos demostrado al encontrar un cartílago con mayor número celular y con más colágeno tipo II. Igual que otros autores, insistimos en que la alta densidad celular es muy beneficiosa para que las células formen tejidos, matriz extracelular e incluso para que “hablen entre ellas” por medio de mensajes bioquímicos y así se diferencian de una u otra forma según la densidad celular.

Así, existen diferencias entre las distintas técnicas quirúrgicas:

- ACI: el cultivo nos lo suministran en fase líquida, sin biomaterial, por lo que el cirujano debe tomar un parche de periostio del paciente (de la cara anterointerna de tibia) y suturarlo al defecto. Tras sellar los bordes con fibrina, excepto en la zona donde está la aguja para situar el cultivo de condrocitos en líquido, vamos introduciendo las células en líquido dentro del defecto por debajo del parche de periostio; a continuación se retira la aguja y se sella este punto con fibrina. Es una técnica que solo se puede hacer por cirugía abierta y con dificultad para el sellado, lo que conlleva una duda razonable de posible pérdida del injerto si el sellado no es correcto. Esta técnica es la



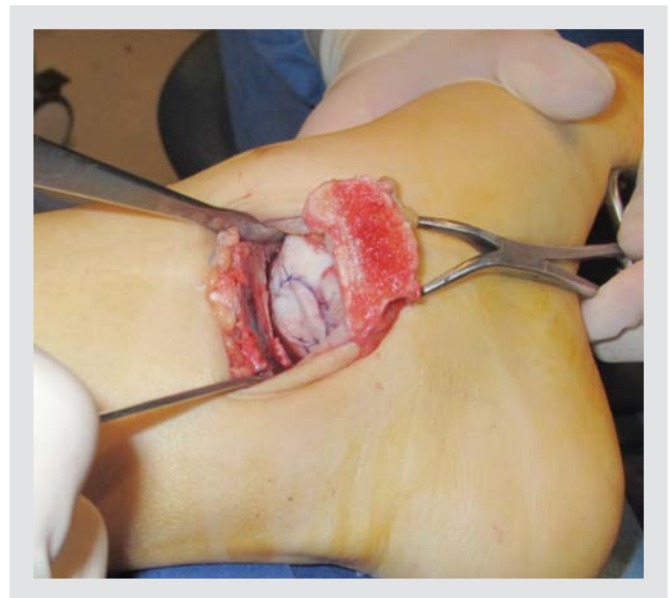


**Figura 2.** Imagen quirúrgica de lesión condral en ángulo supero interno de astrágalo, antes y después de la colocación de implante de condrocitos autólogos. Técnica MACI.

única aprobada en Estados Unidos, puesto que allí no está autorizado el uso de biomateriales en los cultivos celulares.

- MACI: en este caso, el cultivo nos lo administran en un soporte de membrana de colágeno porcino I/III, que se comporta como un transportador de células. Esta técnica la podemos realizar por vía artroscópica si la localización de la lesión lo permite. El inconveniente es que la densidad celular por centímetro cuadrado es menor (fig. 2).
- ICC: ideada en nuestra clínica, en este caso nos proporcionan las células en fase líquida y la membrana de colágeno porcino I/III por separado. En quirófano, tras medir el defecto de la lesión, recortamos la membrana y colocamos todas las células de las que disponemos en la cara rugosa de la membrana recortada. De esta manera, es una técnica tan fácil como el MACI, pero con mayor densidad celular que las 2 técnicas anteriores. Una variante técnica es el ICC *sandwich*, para lesiones osteocondrales profundas: se coloca, previamente al cultivo, injerto óseo esponjoso en el fondo de la lesión y, por encima, se pone el ICC (fig. 3)<sup>24</sup>.

El inconveniente de estas técnicas es que requieren 2 cirugías y un laboratorio especializado en cultivo celular con sala de terapia celular estéril.



**Figura 3.** Cirugía de implante de cartílago en ángulo supero interno de astrágalo, realizando osteotomía de maléolo interno. Técnica ICC.

## TRATAMIENTOS

Es importante, en primer lugar, valorar el tipo de lesión, el entorno (sobrepeso, alineación, cirugías previas) y, por supuesto, la localización y tamaño de la lesión, para poder elegir cuál de los anteriores procedimientos debemos usar.

Para empezar, el único tratamiento celular que hasta ahora se considera una terapia consolidada y que demuestra la eficacia para producir cartílago, y así evitar la artrosis, es el implante de cartílago autólogo. El resto de procedimientos no son terapias consolidadas, sino técnicas en investigación o técnicas dentro de ensayos clínicos. Así, según la Agencia Española del Medicamento, el uso de estas técnicas celulares, infiltraciones de PRP, o de CMA, deben estar dentro de un contexto de ensayo clínico y bajo la responsabilidad del médico prescriptor del proceso.

El implante de cartílago autólogo es una terapia celular útil, pero en casos de lesiones de cartílago circunscritas potencialmente artrósicas.

Puesto que es importante el tamaño de la lesión y su diagnóstico, debemos primero clasificar las lesiones. Existen múltiples clasificaciones, cada una de ellas con sus ventajas y sus inconvenientes, y la suma de ellas suele ser la clasificación más útil.

- Clasificación de Berndt y Harty: sistema de estadificación por tomografía computarizada, que además considera la extensión y formación de quistes subcondrales y la separación de los fragmentos (tabla 1).
- Clasificación basada en la resonancia magnética (tabla 2).
- Clasificación basada en imágenes de artroscopia: la clasificación del ICRS (International Cartilage Repair Society) (tabla 3).
- Por último, la clasificación más usada en rodilla y tobillo es la clasificación de Outerbridge:
  - Grado 1: inflamación y reblandecimiento del cartílago articular.
  - Grado 2: grado 1 con fisuración.
  - Grado 3: grado 2 con úlceras y defectos.
  - Grado 4: ausencia de cartílago articular con hueso expuesto (fig. 4): artrosis.

Dicho esto, es importante tener claro el algoritmo terapéutico de las distintas lesiones.

1. Cualquier estadio que sea asintomático: abstención terapéutica y controles cada 6 meses o cada

**Tabla 1.** Clasificación de Berndt y Harty

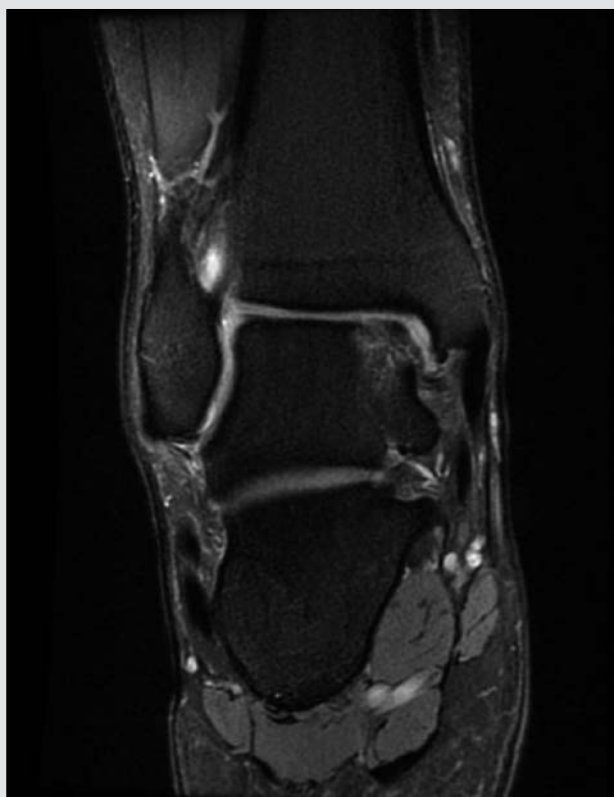
Estadio	Descripción
I	Contusión en cúpula astragalina con techo intacto
II	Lesión quística con fisura en comunicación con superficie articular sin desplazar
III	Lesión quística con fragmento desprendido, pero sin desplazar
IV	Lesión condral con fragmento desplazado

**Tabla 2.** Clasificación basada en la resonancia magnética

Estadio	Descripción
I	Edema óseo, radiografía normal, gammagrafía positiva
IIA	Quiste subcondral
IIB	Quiste subcondral con fragmento con separación incompleta
III	Fragmento desprendido, sin desplazar, con líquido sinovial
IV	Fragmento desplazado

**Tabla 3.** Clasificación basada en imágenes de artroscopia

Estadio	Descripción
I	Blando a la palpación
II	Fisuras a la palpación
III	Discontinuo, pero sin desplazamiento
IVA	Fragmento desplazado < 10 mm
IVB	Fragmento desplazado > 10 mm



**Figura 4.** Imagen de resonancia magnética de lesión condral grado IV.

año según edad del paciente y nivel de exigencia deportiva.

2. Si paciente sintomático, según clasificación:

- Lesiones grado I-II de Outerbridge: tratamiento conservador de inicio. Los tratamientos aquí indicados son procedimientos paliativos como medicamentos por vía oral, infiltraciones, rehabilitación y, en muchas ocasiones, el tratamiento de las lesiones asociadas que agravan la clínica, como desalineaciones en el eje tratadas con plantillas o estabilizaciones externas en pacientes con inestabilidad crónica de tobillo.
- Lesión grado III-IV de Outerbridge: tratamiento quirúrgico.
  - Si la lesión es < 0,5 cm, solo realizar lavado y pequeño desbridamiento.
  - Si la lesión es de entre 0,5-1 cm, cirugía de mosaicoplastia, microfracturas o perforaciones.

**INSTANT CEMTROCELL®**  
 Para preservar las articulaciones sinoviales

**Principio activo / CI Medicamento**  
La célula (condrocito)

**Dosis**  
Densidad celular. 5-7 millones por cm<sup>2</sup>

**Mecanismo de acción**  
Producción de matriz extracelular (cartílago hialino)

**Indicaciones**  
Defectos condrales y osteocondrales

**Obtención**  
A partir de células autólogas de la misma estirpe

**Aplicación**  
Cultivo celular sobre membrana aplicado en el defecto condral con cirugía

**Contraindicaciones**

- Alergias al colágeno
- Infecciones articulares
- Desalineaciones de miembros
- Artrosis avanzadas
- Más de 55-60 años
- Hepatitis B y C. VIH
- Multioperados de cartílago

**Advertencias para el paciente**

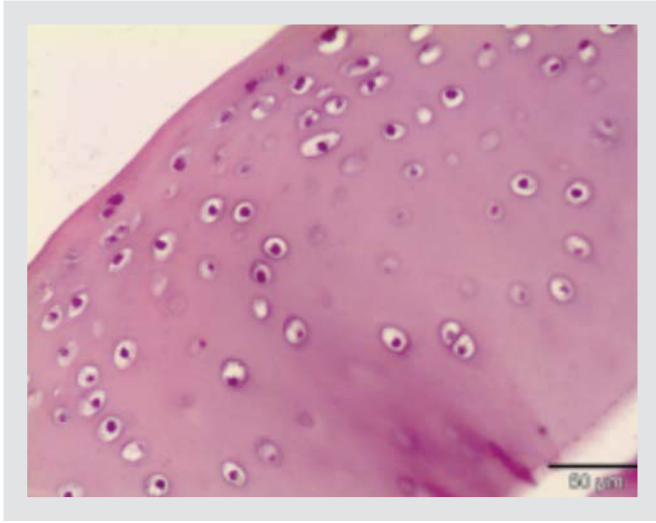
- Seguir las instrucciones de su médico
- No apoyar en 4-8 semanas
- Mantener la articulación móvil (permeable)
- Controlar la temperatura
- Usar muletas para desplazarse

**Figura 5.** Prospecto de los implantes de cartílago autólogo (técnica ICC) como medicamento en el envase.

- Si la lesión es > 1 cm, ACI. En estos casos, si la lesión es > 0,5 cm de profundidad requiere hacer técnica *sandwich* (fig. 5).

De todos los tratamientos descritos anteriormente, y como se ha comentado previamente, el único procedimiento que regenera el cartílago con condrocitos y con colágeno tipo II es el implante de cartílago autólogo. De nuestros 27 casos de implantes de cartílago en tobillo con la técnica ICC, hemos realizado *second look* en 3 casos, todos ellos al retirar el material de osteosíntesis que colocamos tras la osteotomía de maléolo externo o interno, dependiendo de la locali-





**Figura 6.** *Second look* de implante de condrocitos autólogos. Técnica ICC. Muestra una reposición de tejido normal de cartílago con condrocitos formando grupos isogénicos en capa, que parece una réplica del cartílago hialino original.

zación de la lesión. Así, en el estudio anatomopatológico de este, observamos cartílago de variedad hialina y con condrocitos dispuestos en grupos isogénicos y con colágeno tipo II (fig. 6).

## POSTOPERATORIOS Y REINCORPORACIÓN A LA ACTIVIDAD FÍSICA

El tiempo de recuperación de estos pacientes va a variar mucho dependiendo de la lesión, la localización, la edad, las cirugías previas, el estado articular y la actividad física que realicen. También es importante saber, a la hora de volver al deporte, las lesiones asociadas como inestabilidad, alteraciones del eje, etc.

Cuando realizamos técnicas de lavado, abrasión o desbridamiento, generalmente el paciente vuelve a su actividad física habitual al cabo de 2-4 meses. Cuando las lesiones son mayores y, por tanto, el tratamiento consiste en técnicas de estimulación, el reposo es más largo, el paciente está entre 4-6 semanas en descarga y, posteriormente, apoyo y recuperación funcional, y no se incorpora al ejercicio hasta los 4-6 meses.

Cuando el tratamiento se realiza con injertos de cartílago, el paciente deberá permanecer en descarga 2 meses y, posteriormente, recuperación funcional;

a partir de los 4 meses puede realizar actividades en descarga como bicicleta y piscina, a partir de los 9-10 meses actividades físicas sin impacto, elíptica, gimnasio, andar, y a los 12 meses preparación física general y reincorporación a su deporte habitual según tolerancia.

Lo más importante es prevenir las lesiones. Los deportistas aficionados intentan ponerse en forma compitiendo; sin embargo, el deportista de élite se pone en forma para competir. Esto nos lleva a asegurar que no es igual el deportista de élite que el deportista aficionado y, así, los tratamientos en muchos casos son diferentes. Con frecuencia realizamos deportes con mala alineación, con sobrecargas y con zapato o terreno incorrecto, que nos llevan a tener mayor número de lesiones y mayor desgaste de la articulación. Por ello, en el paciente deportista aficionado o profesional debe realizarse un estudio biomecánico, para valorar las alteraciones de eje, la estructura del miembro inferior, etc., que pueden producir alteraciones biomecánicas que condicionen una concentración de cargas desmedidas en zonas focalizadas del cartílago articular, un desgaste del cartílago o producir inestabilidades. El resto, en muchas ocasiones, son lesiones fortuitas poco previsibles<sup>25</sup>.

## FUTURO

A finales del siglo xx y en la primera década del siglo xxi, una nueva disciplina, la ingeniería tisular (IT), se ha desarrollado con gran auge. En ella, la célula es la protagonista que, tras “manejarla” —división celular, crecimiento celular, cambio celular—, se convierte en medicamento. La *célula como oportunidad terapéutica* es una técnica de reciente adquisición para tratar enfermedades, corregir comportamientos celulares anormales, formar tejidos para corregir defectos y, por último, reconducir las células en los cambios de comportamiento.

Hay precariedad de órganos y la medicina actual ha de responder con la IT, ciencia interdisciplinaria que se apoya en la biología, la química, la inmunología, la informática, etc. para crear tejidos. La precariedad de órganos irá en aumento —pese al excelente trabajo de la Agencia Española de Trasplantes, pionera en el mundo—, por el descenso de accidentes de tráfico, descenso de mortalidad en los politraumatizados,

menor altruismo en la sociedad actual y el aumento de la longevidad, y esta nueva y reciente disciplina (IT) debe resolverlo creando tejidos, aunque sabemos que “no todo lo nuevo es bueno, pero todo lo excelente de hoy alguna vez fue nuevo”.

En nuestro afán constante de mejorar los procesos, llevamos varios años trabajando en intentar prescindir de la primera cirugía (la de la toma de la biopsia de cartílago como fuente de células) y que la única intervención que se le realice al paciente sea la cirugía del implante celular. Para ello debíamos encontrar otro tipo de células de más fácil obtención que, convenientemente tratadas, pudiesen ser capaces de evolucionar a condrocitos y rellenar con cartílago hialino las lesiones en este tejido.

Hace 1 año, la Unidad de Investigación de la Clínica CEMTRO comenzó a colaborar con el equipo del Dr. Izpisúa, del laboratorio Gene Expression de Salk Institute, La Jolla CA, referente mundial en la investigación de la biología del desarrollo. Los trabajos del Dr. Izpisúa han ayudado a comprender los mecanismos celulares y moleculares responsables del desarrollo embrionario desde el momento de la fertilización (un embrión de una célula), hasta la formación de un organismo adulto compuesto por millones de células. Estos descubrimientos están teniendo un impacto significativo en el desarrollo de novedosos tratamientos para enfermedades y han contribuido a la creación de nuevas investigaciones en campos como la regeneración de órganos y tejidos y la lucha frente al envejecimiento. En este nuevo reto en el que nos embarcamos vamos a investigar el uso de una nueva fuente celular, las iPS, para tratar las lesiones de cartílago articular. Las células iPS son un tipo de células madre con características pluripotenciales (capaces de generar la mayoría de los tejidos) derivadas artificialmente de una célula diana adulta. Por lo general, como fuente se utiliza una célula adulta diferenciada procedente de un tejido (piel, grasa, células que aparecen en la orina, etc.), sobre la que se induce la expresión de varios genes exógenos, como *Oct4*, *Sox2*, *c-Myc* y *Klf4*, capaces de desdiferenciarla. Esta desdiferenciación se denomina reprogramación. Las células iPS son capaces de diferenciarse en células de tejidos pertenecientes a las 3 capas germinales de un embrión natural: endodermo, mesodermo y ectodermo.

Estas células representan el futuro en el campo de la medicina regenerativa, ya que se pueden propagar indefinidamente y en condiciones determinadas se pueden volver a diferenciar en otros tipos celulares como neuronas, hepatocitos, cardiomiocitos, etc., y pueden utilizarse como fuente para reemplazar células o tejidos perdidos o dañados. Por tanto, nuestra hipótesis parte de la base de que estas células van a dar lugar a un cartílago de muy buena calidad, similar al cartílago sano. Este proceso se encuentra ahora en fase de experimentación.

En la terapia celular, cuando tratamos de aplicarla a los pacientes, debemos informarles muy detallada y honestamente y no “comercializar sobre la esperanza”.

## Bibliografía

1. Guillén García P, Jiménez Collado J, Sobrado Pérez J. Rodilla: morfogénesis, anatomía clínica y vías de acceso. Madrid: MAPFRE; 1994.
2. Guillén García P. El condrocito, una oportunidad terapéutica en traumatología y cirugía ortopédica. Madrid: Clínica CEMTRO; 2013.
3. Berndt AC, Harty M. Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of talus. J Bone Joint Surg Am. 1959;41:988-1020.
4. Cugat R, Carrillo JM, Serra I, Soler C. Articular cartilage defects reconstruction by plasma rich growth factors. En: Zansi S, Brittberg M, Marcacci M, editors. Basic Science, Clinical Repair, and Reconstruction of Articular Cartilage Defects Current Status and Prospects. Bologna: Timeo Editore; 2006. p. 801-7.
5. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (PRP or PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine. MLTJ Muscles Ligaments and Tendons Journal. 2014;4:3-9.
6. Derbres A, Magalia M, Mastrogiacomio M, Cacedda R. Human mesenchymal stem/progenitor cells isolation, characterization and chondrogenic differentiation. En: Zansi S, Brittberg M, Marcacci M, editors. Basic Science, Clinical Repair, and Reconstruction of Articular Cartilage Defects Current Status and Prospects. Bologna: Timeo Editore; 2006. p. 773-80.
7. Lee EH, Hur JH. Stem cells in the treatment of partial and full thickness cartilage defects. En: Zansi S, Brittberg M, Marcacci M, editors. Basic Science, Clinical Repair, and Reconstruction of Articular Cartilage Defects Current Status and Prospects. Bologna: Timeo Editore; 2006. p. 791-8.
8. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG, Mansour JM, Caplan AI, et al. Mesenchymal cell-based repair of large, full thickness defects of articular cartilage. J Bone Joint Surg Am. 1994;76:579-92.

9. Hue JH, Lee EH. Stem cells in the treatment of partial and full thickness cartilage defects. En: Zansi S, Brittberg M, Marcacci M, editors. *Basic Science, Clinical Repair, and Reconstruction of Articular Cartilage Defects Current Status and Prospects*. Bologna: Timeo Editore; 2006. p. 791-8.
10. Guillén P, Rodríguez-Iñigo E, Guillén I. Increasing the dose of autologous chondrocytes improves articular cartilage repair: Histological and molecular study in the sheep. *Animal model*. *Cartilage*. 2013;XX:1-9.
11. Behrens P, Rogan IM. AMIC, autologous matrix induced chondrogenesis. En: Zansi S, Brittberg M, Marcacci M, editors. *Basic Science, Clinical Repair, and Reconstruction of Articular Cartilage Defects Current Status and Prospects*. Bologna: Timeo Editore; 2006. p. 767-70.
12. Mrosek EH, Erggelet C. Autologous chondrocyte implantation with a resorbable 3D polymer matrix (Bioseed-C). En: Zansi S, Brittberg M, Marcacci M, editors. *Basic Science, Clinical Repair, and Reconstruction of Articular Cartilage Defects Current Status and Prospects*. Bologna: Timeo Editore; 2006. p. 413-7.
13. Verhagen RA, Struijs PA, Bossmys PN, Van Dijk CN. Systemic review of treatment strategies for osteochondral defects of the talar dome. *Foot Ankle Clin*. 2003;8:233-43.
14. Williams SK, Amiel D, Ball ST, Allen RT, Wong VW, Chen AC, et al. Prolonged storage effects on the articular cartilage of fresh human osteochondral allograft. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:2111-20.
15. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous cartilage transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331:889-95.
16. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjögren-Jansson E, Lindahl A. Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;374:212-34.
17. Steinwachs MR. ACI and resorbable collagen membrane Chondrogide surgical technique and results. En: Zansi S, Brittberg M, Marcacci M, editors. *Basic Science, Clinical Repair, and Reconstruction of Articular Cartilage Defects Current Status and Prospects*. Bologna: Timeo Editore; 2006. p. 389-92.
18. Giannini S, Buda R, Griolo B, Vannini F. Autologous chondrocyte transplantation in osteochondral lesions of the ankle joint. *Foot Ankle Int*. 2001;22:513-7.
19. Ferkel RD, Hommen JP. Arthroscopy of the foot and ankle. En: Coughlin MJ, Mann RA, Saltzman CL, editors. *Surgery of the Foot and Ankle*. Philadelphia: Mosby; 2007. p. 1667-77.
20. Abelow SP, Guillén P, Ramos T. Arthroscopic techniques for matrixinduced autologous chondrocyte implantation for treatment of large chondral defects in the knee and ankle. *Oper Tech Orthop*. 2006;16:257-61.
21. Marcacci M, Kon E, Zaffagnini S, Iacono F. Surgical transplantation of autologous chondrocytes simple procedure by arthroscopic technique. En: Zansi S, Brittberg M, Marcacci M, editors. *Basic Science, Clinical Repair, and Reconstruction of Articular Cartilage Defects Current Status and Prospects*. Bologna: Timeo Editore; 2006. p. 457-61.
22. Brittberg M. Talus cartilage lesions treated with autologous chondrocyte implantation. En: Zansi S, Brittberg M, Marcacci M, editors. *Basic Science, Clinical Repair, and Reconstruction of Articular Cartilage Defects Current Status and Prospects*. Bologna: Timeo Editore; 2006. p. 333-40.
23. Abelow SP, Guillén P. Osteochondral lesions of the talar dome. The foot and ankle. En: Amendola A, Stone JW, editors. *AANA (Arthroscopy Association of North America)*. Elsevier Inc.; 2010. p. 135-45.
24. Guillén García P. La célula, una oportunidad terapéutica en traumatología. *Real Academia de Farmacia de España de la Región de Santa María de Murcia*. Junio 2012.
25. Kim CW, Jamali A, Tontz WL Jr, Convery FR, Brage ME, Bugbee W. Treatment of posttraumatic ankle arthrosis with bipolar tibiotalar osteochondral shell allografts. *Foot Ankle Int*. 2002;23:1091-102.