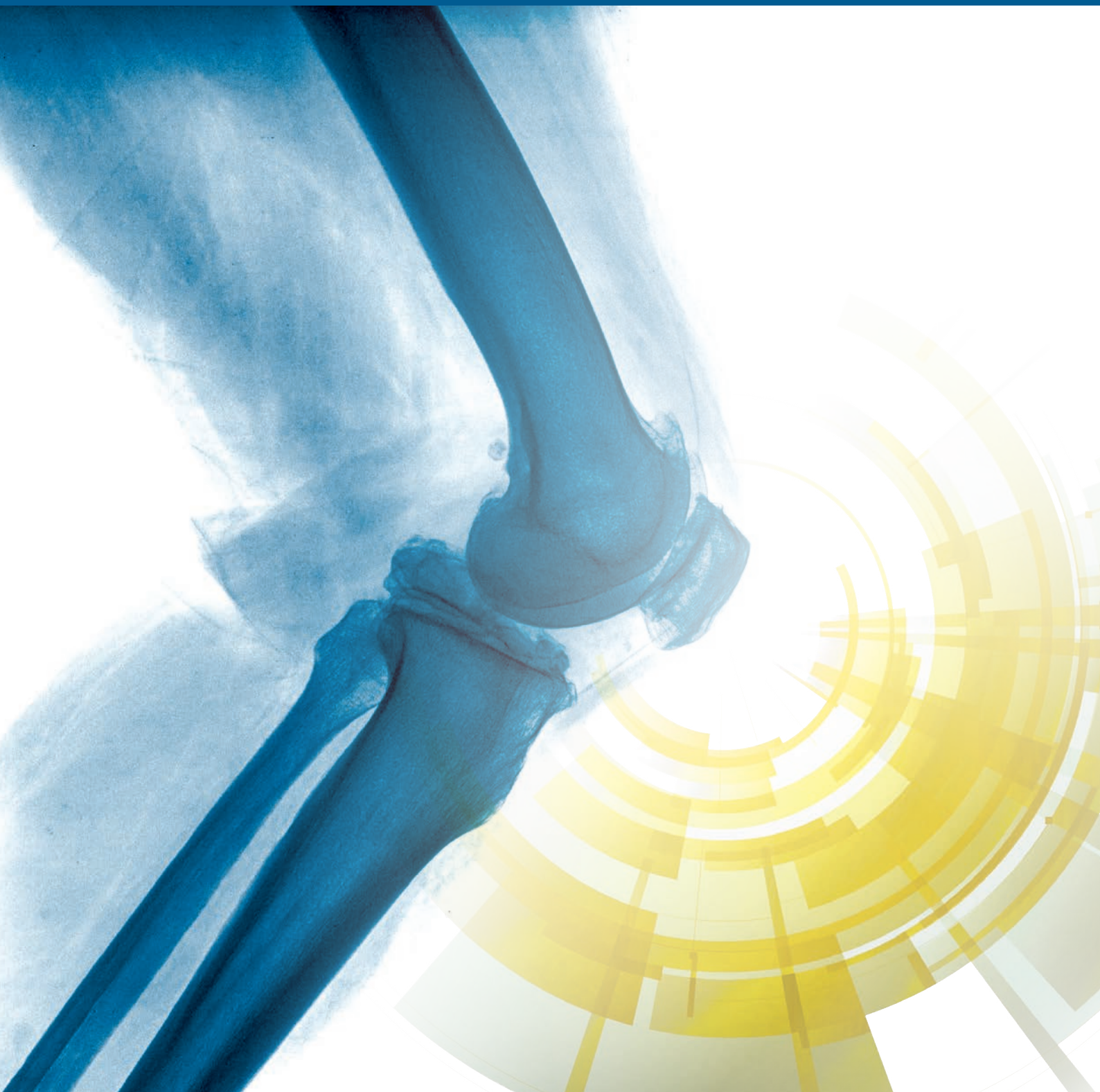


*Journal of*  
**cartilage**  
**disease**

Año 2019 - Nº 7



**Coordinador de *Journal of Cartilage Disease*:**

**Dr. Antonio Maestro Fernández**

*Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo. Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología y en Medicina de la Educación Física y el Deporte. 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: 978-84-17394-40-0

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.

Coordinador: **Dr. Antonio Maestro Fernández**

## Sumario

### REVISIÓN

- Ventajas de la viscosuplementación en etapas tempranas de la osteoartritis**  
Carlos Salas Fernández ..... 4

### ARTÍCULOS BREVES

- ¿Constituye un cuerpo libre articular una buena fuente de células para un implante de condrocitos autólogos?**  
Juan Manuel López-Alcorocho, Elena Rodríguez-Iñigo, Isabel Guillén-Vicente, Rosa Caballero-Santos, Marta Guillén-Vicente, Mercedes Casqueiro-Abad, Tomás Fernández-Jaén, Vicente Concejero, Steve Abelow, Pedro Guillén-García ..... 13
- Sustitución meniscal artificial: ¿dónde estamos hoy?**  
Dragos Popescu, M. Victoria Pomenta Bastidas ..... 21
- Plasma rico en plaquetas y cartílago articular de la rodilla. ¿Qué evidencias tenemos?**  
Alonso Lisón Almagro, Vicente J. León Muñoz ..... 28
- Inestabilidad anterior de rodilla y desaxación. Cuándo y cómo**  
Ferran Samsó Bardés, Ignacio Iborra Sanjosé ..... 35
- NORMAS DE PUBLICACIÓN** ..... 40

# Ventajas de la viscosuplementación en etapas tempranas de la osteoartritis

## Carlos Salas Fernández

*Unidad de Medicina Regenerativa M2RLAB.*

*Clínica Salas & Sánchez Yagüe, Marbella (Málaga).*

*Clínica Tevalife, Madrid.*

*Médico de la Selección Española de Baloncesto.*

### Correspondencia:

Carlos Salas Fernández

**E-mail:** drsalas@clinicassy.com

### Resumen

La osteoartritis (OA) es una enfermedad de alta incidencia que puede ser incapacitante. El diagnóstico precoz, realizado incluso antes de manifestarse clínicamente la patología, es un reto importante para el futuro de esta enfermedad ya que el tratamiento desde las fases tempranas nos ayudará a limitar su progresión. Actualmente, las secuencias especiales de imagen por resonancia magnética aportan información de su existencia antes de que haya alteraciones en la radiografía simple. Existe un campo prometedor para el diagnóstico precoz basado en biomarcadores, aunque todavía queda mucha investigación pendiente. La viscosuplementación en fase temprana puede limitar el proceso degenerativo articular actuando sobre distintos aspectos la fisiopatología de la OA, y por tanto es un arma terapéutica que debe tenerse en cuenta para conseguir una mejor calidad de vida y una mejor funcionalidad articular en los pacientes que empiezan a desarrollar OA. Ante signos de OA sin síntomas puede ayudar en el objetivo de controlar el progreso y modificar el curso de la enfermedad.

### Palabras clave

Osteoartritis temprana. Diagnóstico precoz. Articulación. Viscosuplementación.

## Introducción

La osteoartritis (OA) es la forma más común de artritis y una de las principales causas de dolor y discapacidad en todo el mundo<sup>1,2</sup>. La experiencia del médico, tanto especialista como generalista, así lo atestigua. Por lo tanto, es lógico que genere unos gastos directos e indirectos de enorme trascendencia. A modo de ejemplo, en Francia, en 2010, los costes directos totales de tratar a todos los pacientes con OA se estimaron en alrededor de 3.000 millones de euros al año<sup>3</sup>. Teniendo en cuenta la multimorbilidad que implica la OA, los costes indirectos se multiplican y convierten a esta afección en una de las que supone mayores costes para la sociedad actual, y además hace que el riesgo de mortalidad aumente. Se estima que la mortalidad aumenta 1,5 veces en los pacientes con OA de cadera o rodilla<sup>4</sup>. En cuanto a su incidencia, la percepción que todos los profesionales del ámbito médico tenemos es que es altísima, y los datos lo confirman. Se ha estimado que un 10% de los hombres mayores de 60 años y un 18% de las mujeres del mismo rango de edad sufren OA sintomática. Aproximadamente el 80% de estas personas tienen limitaciones en sus movimientos articulares y el 25% son incapaces de realizar algunas actividades cotidianas<sup>5</sup>.

Las perspectivas para el futuro son preocupantes por los efectos colaterales del aumento de la esperanza de vida, ya que (afortunadamente) la cantidad de personas de edad avanzada está aumentando. Al tratarse de una enfermedad degenerativa, cuanto más avanza la edad hay un mayor desgaste articular. De hecho, para el año 2050, la Organización Mundial de la Salud estima que 130 millones de personas tendrán OA y 40 millones padecerán discapacidades graves derivadas de ella<sup>5</sup>. Lo ideal para la sociedad moderna sería unir la alta esperanza de vida con una alta calidad de vida. Ante tal panorama, hay dos situaciones que se plantean de extrema importancia:

- Prevenir la enfermedad, para que no se desarrolle.
- Curarla si aparece, para que no se desencadenen las consecuencias que conlleva.

A día de hoy, se están reconociendo vías de intervención con las que poder disminuir la incidencia de la aparición de osteoartritis degenerativa<sup>6</sup>. Para poder curar la OA una vez establecida se antoja fundamental detectarla de manera precoz, ya que será más efectivo realizar el tratamiento en fases tempranas que en fases avanzadas, en las que pueden existir alteraciones articulares graves.

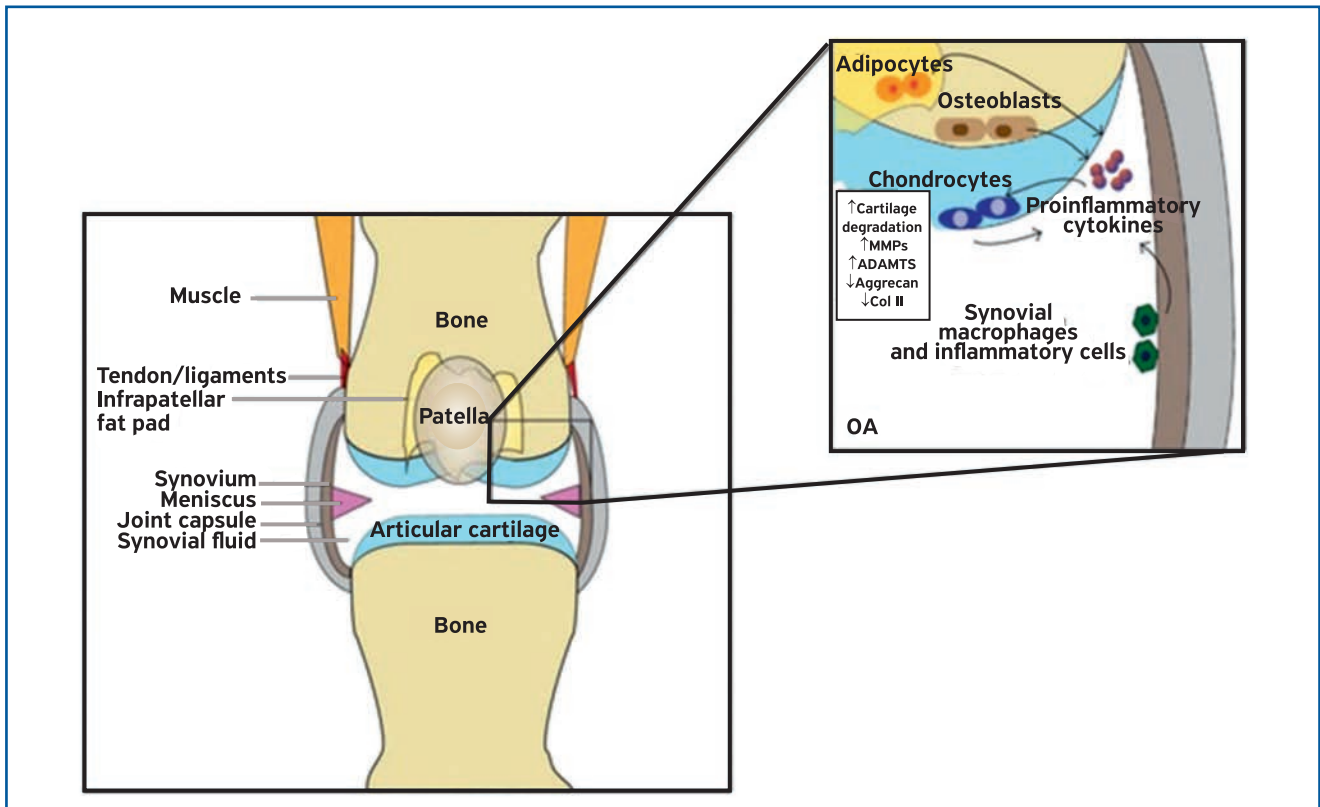
## Patogénesis de la osteoartritis

En la evolución natural de la OA, lógicamente la situación inicial es de superficies articulares normales, asintomáticas y con funciones articulares y musculares normales. A partir de ahí se va progresando hacia un estado en el que se producen cambios estructurales, existe pérdida de cartílago, inestabilidad articular y pérdida de la función muscular. Clínicamente van apareciendo episodios de dolor articular y función física alterada, y por tanto la calidad de vida se ve reducida<sup>6</sup>. Como el cambio es progresivo, habrá diversas etapas en todo este proceso. Nos interesa conocer cuáles son los primeros cambios que se producen en las articulaciones afectadas por OA para identificarlos y así hacer el diagnóstico precozmente.

Las articulaciones sinoviales están compuestas por dos o más terminaciones óseas, la cápsula articular, la cavidad articular y el cartílago articular. La capa más interna de la cápsula articular es la membrana sinovial. Esta capa presenta vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos. Los sinoviocitos aquí presentes son principalmente macrófagos, fibroblastos y células dendríticas. Durante la inflamación, las células inflamatorias se infiltran en esta membrana y, en consecuencia, aparecen hiperplasia y vascularización de la membrana sinovial. El líquido sinovial, que llena la cavidad articular, es secretado por las células sinoviales y está compuesto principalmente por lubricina y ácido hialurónico (AH)<sup>7</sup>. Este líquido tiene las funciones de disminuir la fricción en la articulación durante el movimiento, aporte de nutrientes, eliminación de desechos del metabolismo celular y suministro de citocinas proinflamatorias derivadas de los sinoviocitos (Figura 1)<sup>8</sup>. El líquido sinovial tiene una alta elasticidad y una alta viscosidad, cualidades reológicas que le permiten servir como lubricante articular y absorber impactos, protegiendo así al cartílago del daño causado por las grandes cargas que soportan las articulaciones. El peso molecular del AH en los fluidos sinoviales sanos es de aproximadamente 7 MDa, con moléculas muy homogéneas en cuanto al peso molecular<sup>9-11</sup>. En la OA, estas cualidades reológicas disminuyen debido a la reducción del peso molecular del AH intraarticular, con lo que disminuye la capacidad del fluido sinovial para realizar su función lubricante y protectora. Esto sucede porque el AH se degrada parcialmente y da como resultado una amplia distribución de tamaños en sus moléculas (se encuentran incluso de unos pocos cientos de kDa)<sup>12</sup>, como puede verse en la Figura 2. Estos cambios en las características



**Figura 1.** Esquema de una articulación de rodilla que muestra la implicación de sus estructuras en el proceso de la osteoartritis.



Fuente: adaptado de Rainbow R, *et al.*<sup>8</sup>.

**Tabla 1.** Efecto del envejecimiento en las propiedades reológicas del líquido sinovial en una articulación de rodilla sana.

Edad (años)	Módulo elástico (G')	Módulo viscoso (G'')
Rodilla sana, 18-27	117 ± 13	45 ± 8,2
Rodilla sana, 27-35	23 ± 0,7	7,2 ± 0,8
Rodilla sana, 52-78	19 ± 3	10,1 ± 0,3
Rodilla con osteoartritis	8,5 ± 0,5	4,8 ± 0,3

Fuente: Weiss C<sup>11</sup>.

reológicas del líquido sinovial suceden de forma habitual a medida que la persona va envejeciendo, como queda reflejado en la Tabla 1<sup>11</sup>.

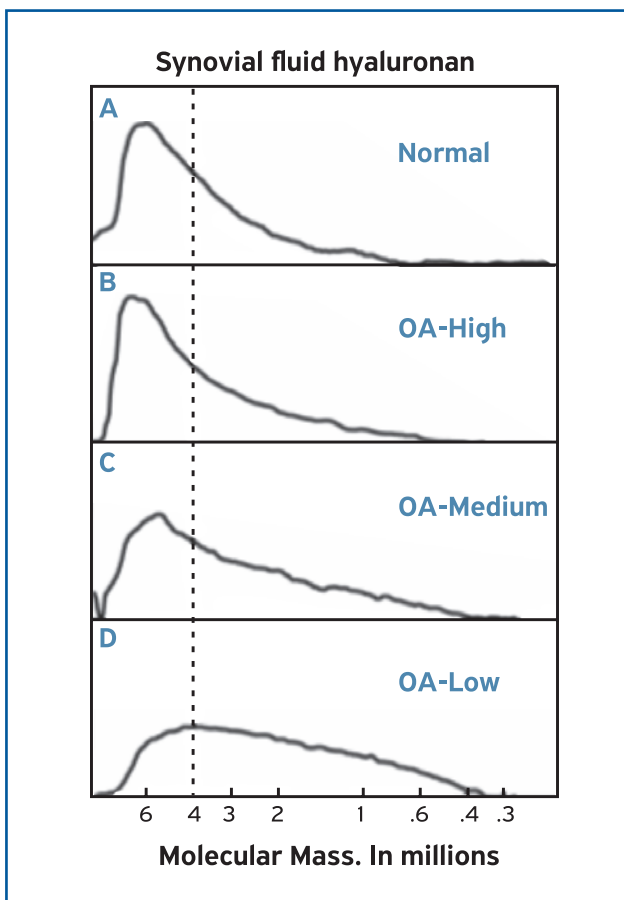
El cartílago articular es un cartílago hialino situado en los extremos articulares de los huesos de la articulación, que se divide en cuatro zonas: superficial, media, profunda y zona del cartílago calcificado. La característica principal de la OA es la destrucción del cartílago articular. Este cartílago se compone de matriz extracelular, que aloja exclusivamen-

te un tipo de células: los condrocitos. Dependiendo de los estímulos externos, estas células se encargan de la síntesis o de la degradación del cartílago articular, ya que los condrocitos producen tanto mediadores anabólicos como mediadores catabólicos. Para cambiar su fenotipo a un fenotipo catabólico y degradar la matriz extracelular, el condrocito principalmente necesita ser estimulado por citocinas inflamatorias (secretadas por macrófagos sinoviales y, en menor cantidad, por otros sinoviocitos y condrocitos) que están presentes en el líquido sinovial después de que haya estímulos patógenos<sup>13</sup>.

## Diagnóstico de las fases tempranas de la osteoartritis

Los criterios diagnósticos clásicos del American College of Rheumatology (ACR)<sup>14</sup> no son prácticos en la actualidad para realizar un diagnóstico precoz, ya que describen una patología ya asentada en la que puede ser más difí-

**Figura 2.** Ejemplo de la distribución de la masa molecular del ácido hialurónico (AH) del líquido sinovial humano determinada por electroforesis. La línea vertical discontinua corresponde a moléculas de AH de 4000 kDa. A) Líquido sinovial de voluntarios jóvenes y sanos. La proporción de AH con un peso molecular >4.000 kDa promedió un 61%. B-D) En personas con OA se identifican tres perfiles en función de la degradación del AH.



Fuente: Cowman MK, *et al.*<sup>9</sup>.

cil actuar terapéuticamente. Necesitaremos identificar los factores de riesgo y diagnosticar la OA de forma temprana para tener más posibilidades de prevenir o retardar su progresión<sup>15</sup>. Se han detectado factores de riesgo locales (susceptibilidad articular) y sistémicos para desarrollar OA. La combinación de varios factores locales en una persona con factores de riesgo sistémicos contribuye al desarrollo de OA. Son factores de riesgo locales la obesidad, el tipo de actividad física realizada, el tipo de profesión, la existencia de lesión articular, la forma de la articulación, las características óseas, la alineación articular, la desigualdad en la lon-

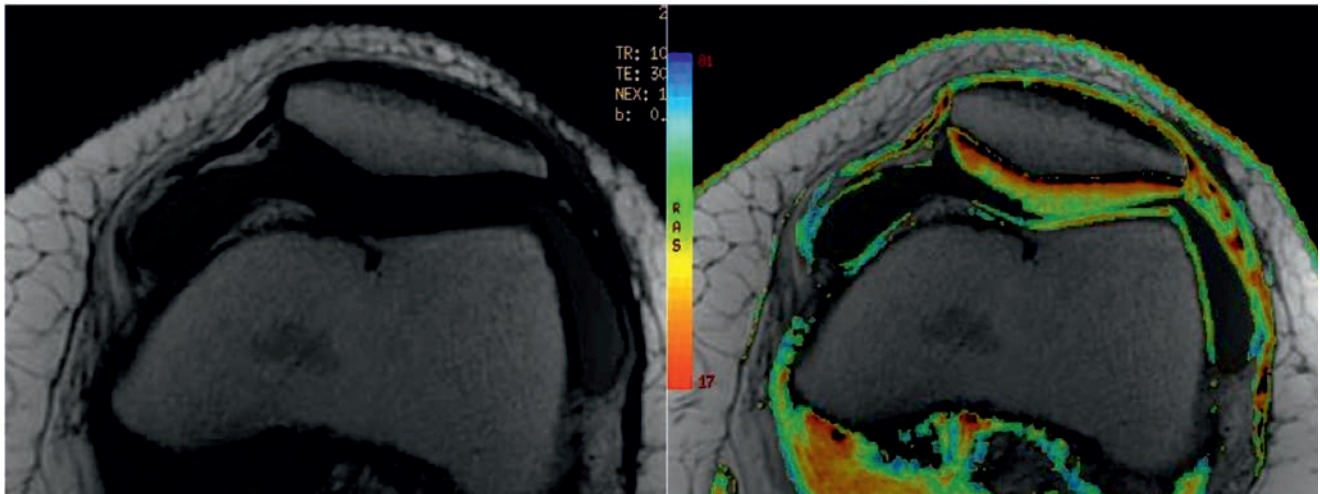
gitud de las extremidades, la fuerza muscular y la disfunción somatosensorial. Por otro lado, los factores de riesgo sistémicos incluyen la edad, el sexo, la raza, la etnia, la genética, la obesidad, la osteoporosis y la nutrición<sup>6,16</sup>.

Como método con alta sensibilidad, aunque con especificidad variable, para diagnosticar OA en la población general a modo de cribado, se han diseñado varios cuestionarios que pueden resultar prácticos en función de los objetivos y de los medios de que se disponga<sup>17-19</sup>. Cuando se trata de conseguir un diagnóstico en un paciente concreto, los métodos que en la actualidad aportan información suficiente para detectar la enfermedad de una manera más precoz son las pruebas de imagen mediante resonancia magnética (RM) y los estudios de laboratorio mediante biomarcadores.

## Resonancia magnética para el diagnóstico de las fases tempranas de la osteoartritis

El diagnóstico precoz por medio de RM puede ser útil, ya que hay estudios que han demostrado que existen cambios articulares detectables por RM varios años antes de que puedan ser detectados con radiografías<sup>20</sup>. Sin embargo, es evidente que por motivos de infraestructura y económicos no puede usarse la RM como método diagnóstico de cribado poblacional, ni puede hacerse dentro de los algoritmos diagnósticos de todos los casos de sospecha de la patología<sup>21</sup>. La RM permite una visualización óptima de todos los tejidos macroscópicos implicados en la artrosis. Además de la evaluación morfológica del cartílago articular, se han desarrollado varias técnicas para caracterizar y cuantificar la composición bioquímica del cartílago. Las principales técnicas desarrolladas se basan en secuencias multieco T2 (*T2 mapping*) y RM-difusión de cartílago, aunque existen otros tipos de aproximaciones, como estudios tardíos con contraste (dGEMRIC) o basados en transferencia de magnetización, imagen ponderada por difusión (DWI) o imagen por tensor de difusión (DTI)<sup>22,23</sup>. Estas técnicas de RM pueden tener el potencial de servir como criterios de valoración cuantitativos, reproducibles, no invasivos y objetivos para la evaluación de la OA, en especial para el diagnóstico en estadios tempranos de la enfermedad que aún no se detecten en la radiografía, y también para ir controlando la progresión de la enfermedad y los efectos del tratamiento a lo largo del tiempo (Figura 3).

**Figura 3.** Imagen de resonancia magnética en secuencia T2 *mapping* para el diagnóstico de una condropatía en la faceta patelar medial.



### Uso de biomarcadores para el diagnóstico de las fases tempranas de la osteoartritis

Como la OA probablemente se inicia décadas antes de poder ser diagnosticada por los síntomas clínicos y radiológicos, resulta interesante reconocer algunos biomarcadores que ayuden a detectar la patología, clasificarla e, incluso, dar un pronóstico. Hasta la fecha se han propuesto varios tipos de marcadores biológicos para la OA, que incluyen marcadores del metabolismo del cartílago, marcadores inflamatorios y marcadores genéticos y epigenéticos, y que nos van a informar de la existencia de cierto grado de actividad patológica sistémica. También pueden usarse como herramienta para monitorizar el curso de la enfermedad y así poder identificar puntos de inflexión y cambios en los fenotipos que pueden darse (por ejemplo, el cambio de un fenotipo sin compromiso óseo a un fenotipo con compromiso óseo)<sup>24</sup>. También pueden usarse estos biomarcadores para evaluar la gravedad de la enfermedad y los efectos del tratamiento.

A pesar de que ya hace años que se vienen estudiando, son pocas las proteínas definidas como claros marcadores de existencia de patología degenerativa articular. Suelen tener baja especificidad, aunque en algunos casos la sensibilidad diagnóstica sí puede ser alta. Se han publicado diversos estudios que identifican algunos de estos marcadores biológicos: CTX-II, YKL-40<sup>25</sup>, la proteína oligomérica de la matriz cartilaginosa (COMP), la osteocalcina, la

interleucina (IL) 15, la proteína de adhesión vascular 1<sup>15</sup>, el complejo agregano-fibronectina y los glucosaminoglicanos sulfatados<sup>26</sup> son algunos ejemplos de marcadores de suero sanguíneo que informan precozmente de la existencia de OA. Como marcadores genéticos y epigenéticos se están estudiando los micro-RNA, ya que recientemente se ha identificado una gran cantidad de ellos que están involucrados en la OA<sup>7</sup>.

### Tratamiento de las fases tempranas de la osteoartritis

El tratamiento de la OA en fases tempranas tiene algunos matices respecto a su tratamiento general. Habrá que hacer, como siempre, un tratamiento combinado farmacológico y no farmacológico, pero este último va a adquirir mayor importancia. El ACR, sin entrar en terapias regenerativas, recomienda que la piedra angular del tratamiento sean las medidas no farmacológicas, y que las farmacológicas queden como un complemento de las primeras<sup>27</sup>.

### Terapias no farmacológicas

Este tipo de terapias tienen diversos enfoques. Por un lado está la parte física, y por otro, la parte educativa, pero ambas tienen el objetivo de ganar fuerza y reducir la carga en las articulaciones afectas. Un correcto y completo plan



de rehabilitación o de entrenamiento será fundamental para el control de la OA en fases tempranas. La parte educativa se basa en que hay que cambiar los patrones de estilo de vida (incluyendo dieta y ejercicio)<sup>28</sup>. También es importante detectar y tratar la comorbilidad que pudiese provocar el no seguimiento de estas terapias básicas no farmacológicas (como una depresión, por ejemplo)<sup>29</sup>.

## Terapias farmacológicas

- Las terapias farmacológicas van encaminadas en su mayoría a mejorar la sintomatología de la OA. Como suelen usarse durante largos periodos de tiempo, se recomienda recurrir a los fármacos que menos efectos secundarios pueden provocar. El paracetamol, los opiáceos y algunos tratamientos tópicos (como la capsaicina) son la alternativa a los antiinflamatorios orales<sup>29</sup>.
- Otro tipo de terapia farmacológica no solo enfoca el tratamiento en mejorar los síntomas, sino que también pretende modificar el curso de la enfermedad. Estos fármacos son llamados SYSADOA (*Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis*), y entre ellos se encuentran:
  - Condroitina y glucosamina: sus defensores indican que normalizan el metabolismo del cartílago, reconstruyen el cartílago dañado (en modelos experimentales) y muestran propiedades antiinflamatorias leves. En teoría, cuando se combinan ambas se mejora el resultado<sup>30</sup>. No obstante, la Osteoarthritis Research Society International no recomienda el uso de estos suplementos debido a que la mejoría sintomática observada no es clínicamente relevante y el beneficio condroprotector no ha sido bien demostrado<sup>31</sup>.
  - Diacereína: supuestamente tiene efectos antiinflamatorios y anticatabólicos, y favorece el crecimiento en la membrana sinovial y en el cartílago. Tiene comúnmente efectos secundarios gastrointestinales<sup>32,33</sup>. Las guías de práctica clínica de mayor calidad no recomiendan el uso de este fármaco en el tratamiento de la artrosis de cadera o de rodilla<sup>34</sup>.
- Corticoides intraarticulares: tienen efectos básicamente antiinflamatorios y analgésicos, poco duraderos en el tiempo, aunque recientemente se ha postulado su efecto condroprotector<sup>35</sup>.
- Sangre acondicionada (plasma rico en plaquetas, proteínas autólogas...): es de interés creciente debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomodula-

doras, potencial regenerativo y gran tolerabilidad. No tiene efectos demostrados sobre la estructura articular<sup>36-38</sup>.

- Lavado articular: tiene funciones teóricas (poco contrastadas) de evacuación de detritus cartilagosos, dilución de enzimas degradantes y citosinas, vasoconstricción intraarticular por enfriamiento, distensión capsular y rotura de adherencias intraarticulares<sup>39</sup>.
- Viscosuplementación: es una terapia bien contrastada, pero no todos los AH son iguales y los resultados generalmente van a depender del grado de OA que tenga el paciente (en grados de mayor afectación radiológica los resultados son peores)<sup>40</sup>. Por eso, será importante aplicarlo en fases tempranas de la OA. El AH es el glucosaminoglicano más abundante del líquido sinovial. Cuando se introduce en la articulación tiene un mecanismo de acción de carácter antiinflamatorio mediante la reducción de la migración celular y la concentración de mediadores inflamatorios, estimulación de la síntesis de AH endógeno, condroprotección, actividad analgésica por inhibición de nociceptores e inhibición de las enzimas que tienen acciones de degradación del cartílago<sup>41</sup>. Por tanto, se observan un efecto biológico que pretende evitar la progresión del daño condral y un efecto analgésico-antiinflamatorio que permite reducir el dolor<sup>42,43</sup>.

## Beneficios de la viscosuplementación en la osteoartritis temprana

Conociendo la patogenia detallada de la OA y los efectos del AH, es evidente que cuanto más temprano sea el momento de aplicación de la terapia, mejor resultado podremos esperar. Así, resulta razonable tratar OA que sean poco o nada sintomáticas. Un arma terapéutica adecuada para ello es la viscosuplementación, ya que, según hemos visto, va a asegurar un mejor control de la patología, frenando su progresión y permitiendo una mejor funcionalidad articular durante más tiempo; y todo ello sin provocar otro posible daño, pues la tasa de efectos secundarios es muy pequeña y la eficacia del tratamiento es muy alta<sup>44-46</sup>.

La viscosuplementación tiene efectos directos sobre la viscosidad y la elasticidad del líquido<sup>47</sup>. No obstante, la vida media de la mayoría de los AH inyectados intraarticularmente es corta (no más de 48 horas para casi todos ellos).

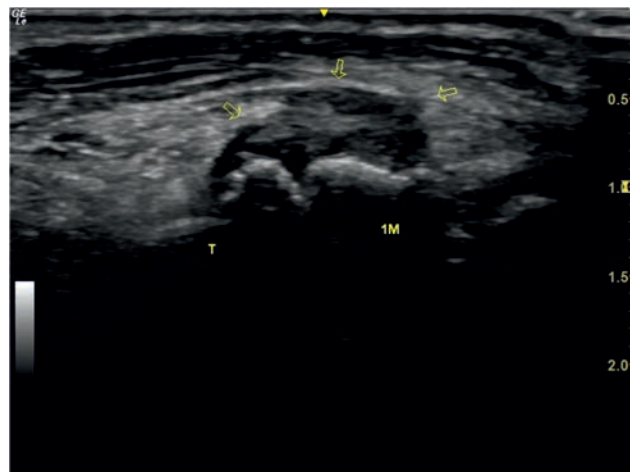
Una excepción es el hilano GF-20, que por su elevado peso molecular puede encontrarse dentro de la articulación hasta 7 días después su inyección, y en el cartílago y el tejido sinovial hasta 28 días tras la infiltración<sup>48</sup>. Sin embargo, los efectos beneficiosos se observan incluso más de 6 meses después<sup>49</sup>. Esto indica que el efecto del AH intraarticular no se limita simplemente a una mejoría en las cualidades elásticas y de viscosidad del líquido sinovial<sup>50</sup>, sino que también tendrá efectos biológicos. La interacción precoz con muchos de los tipos celulares que hay en la articulación (condrocitos, osteocitos, sinoviocitos, células del sistema inmunitario) y con elementos de la matriz extracelular va a facilitar que se actúe de manera anticipada sobre los factores patogénicos de la OA.

Se han descrito tres tipos de efectos de la viscosuplementación en la articulación<sup>50</sup>:

- Efectos sobre la matriz extracelular: mejora la síntesis de proteínas de la matriz (entre otras, condroitina, queratán sulfato y proteoglicanos), mejora la síntesis de proteoglicanos y promueve la secreción de AH endógeno. También disminuye el daño del cartílago al reducir la actividad de la fibronectina (que inhibe la síntesis de proteoglicanos y aumenta la formación de metaloproteasas). Se ha comprobado que disminuye la presencia de marcadores de destrucción del cartílago<sup>51,52</sup>.
- Efectos sobre el sistema inmunitario: inhibe la proliferación y la activación de células inflamatorias; reduce la motilidad de los linfocitos y los macrófagos; inhibe la fagocitosis; suprime la agregación de neutrófilos e inhibe la destrucción de cartílago asociada con los neutrófilos.
- Efectos sobre los mediadores inflamatorios: disminuye la actividad de citocinas, proteasas, leucotrienos y prostaglandinas; reduce la liberación de ácido araquidónico; disminuye la IL-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa; inhibe la actividad de las metaloproteasas (de modo que la síntesis de la matriz celular se favorece sobre la degradación) y tiene efectos antioxidantes.

Así pues, la viscosuplementación en fases tempranas de la OA actuará de manera precoz sobre los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad y ayudará a controlar su progreso al modificar su curso. A modo de ejemplo, en el caso de la OA con un marcado carácter inflamatorio (como sucede en la mano) habrá claros signos de sinovitis<sup>53</sup> y la viscosuplementación, aplicada en una fase temprana, podrá limitar dicho proceso (Figura 4).

**Figura 4.** Imagen ecográfica correspondiente a los cambios osteoartroticos hallados en un caso de osteoartritis trapecio-metacarpiana.



Las flechas indican el proceso inflamatorio articular. 1M: primer metacarpiano; T: trapecio.

## Bibliografía

1. Martel-Pelletier J, Maheu E, Pelletier JP, Alekseeva L, Mkinci O, Branco J, *et al.* A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res.* 2018;31:19-30.
2. Roemer FW, Crema MD, Trattnig S, Guermazi A. Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology.* 2011;260:332-54.
3. Bertin P, Rannou F, Grange L, Dachicourt JN, Bruel P, Emery C, *et al.* Annual cost of patients with OA of the hip and knee in France. *J Musculoskelet Pain.* 2014;22:356-64.
4. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip OA: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165.
5. Wittenauer R, Smith L, Aden K. Update on 2004 Background paper, BP 6.12 OA. En: Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel-Teeu-Wisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R, editors. *Priority medicines for Europe and the world — 2013 update.* Geneva: World Health Organization; 2013.
6. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:92-101.
7. Fathollahi A, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Epigenetics in osteoarthritis: novel spotlight. *J Cell Physiol.* 2019;234:12309-24.
8. Rainbow R, Ren W, Zeng L. Inflammation and joint tissue interactions in OA: implications for potential therapeutic approaches. *Arthritis.* 2012;2012:741582.
9. Cowman MK, Lee HG, Schwertfeger KL, McCarthy JB, Turley EA. The content and size of hyaluronan in biological fluids and tissues. *Front Immunol.* 2015;6:261.

10. Agerup B, Berg P, Akermark C. Non-animal stabilized hyaluronic acid: a new formulation for the treatment of osteoarthritis. *BioDrugs*. 2005;19:23-30.
11. Weiss C, Band P. Musculoskeletal applications of HA and hylan. Potential uses in the foot and ankle. *Clin Podiatr Med Surg*. 1995;12:497-517.
12. Lee HG. An agarose gel electrophoretic method for hyaluronan molecular weight analysis and its application to osteoarthritic synovial hyaluronan. [Ph.D. Dissertation] Polytechnic University; 1994. Disponible en: ProQuest LLC, Ann Arbor, MI.
13. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:18.
14. Altman RD. Classification of disease: osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;20(6 Suppl 2):40-7.
15. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, Kraus VB, Nakata K, Sekiya I, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47:457-63.
16. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PMR*. 2012;4(5 Suppl):S10-9.
17. Quintana JM, Arostegui I, Escobar A, Lafuente I, Arenaza JC, García I, et al. Validation of a screening questionnaire for hip and knee osteoarthritis in old people. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:84.
18. Roux CH, Saraux A, Mazieres B, Pouchot J, Morvan J, Fautrel B, et al.; KHOALA Osteoarthritis Group. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1406-11.
19. Morvan J, Roux CH, Fautrel B, Rat AC, Euller-Ziegler L, Loeuille D, et al. A case-control study to assess sensitivity and specificity of a questionnaire for the detection of hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:92-9.
20. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Dunlop D, Guermazi A, Bathon JM, et al. Significance of preradiographic magnetic resonance imaging lesions in persons at increased risk of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1811-9.
21. Martel-Pelletier J, Maheu E, Pelletier JP, Alekseeva L, Mkinsi O, Branco J, et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31:19-30.
22. Bruno F, Arrigoni F, Palumbo P, Natella R, Maggioletti N, Reginelli A, et al. New advances in MRI diagnosis of degenerative osteoarthropathy of the peripheral joints. *Radiol Med*. 2019;10.1007/s11547-019-01003-1.
23. Martín-Noguerol T, Gómez-Cabrera M, Vilanova-Busquets JC, Luna-Alcalá A. Técnicas de imagen avanzada mediante RM del cartílago. *Radiología*. 2016;58(Espec Cong):1299.
24. Castaneda S, Román-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1-3.
25. Wang P, Song J, Qian D. CTX-II and YKL-40 in early diagnosis and treatment evaluation of osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2019;17:423-31.
26. Acebes-Cachafeiro JC, Calvo-Crespo E, Guerrero-López R, Herrero-Beaumont G. Biomarcadores en la artrosis: utilidad de la proteína oligomérica de la matriz cartilaginosa (COMP) y de los glucosaminoglicanos sulfatados (sGAG) en la valoración del cartílago articular. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2004;48:327-409.
27. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1905-15.
28. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137-62.
29. Altman RD. Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care*. 2010;16 (Suppl Management):S41-7.
30. DiNubile N. Glucosamine and chondroitin sulfate: what has been learned since the Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial. *Orthopedics*. 2018;41:200-7.
31. Grazina R, Andrade R, Bastos R, Costa D, Pereira R, Marinho J, et al. Clinical management in early OA. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:111-35.
32. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCO. *Drugs Aging*. 2016;33:75-85.
33. Isasi Zaragoza C, Alcaraz Borrajo M, Sanz Sanz J. Fármacos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28:145-50.
34. Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibargoyen-Roteta N, Benguria-Arrate G, Rada D, Mateos M, Regidor I, et al. SYSADOAs. Condroprotectores en el tratamiento de la artrosis. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OsTEBA.
35. Klocke R, Levasseur K, Kitas GD, Smith JP, Hirsch G. Cartilage turnover and intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38:455-9.
36. Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-rich plasma for the management of hip and knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:24.
37. Vitale ND, Vandenbulcke F, Chisari E, Iacono F, Lovato L, Di Matteo B, et al. Innovative regenerative medicine in the management of knee OA: the role of autologous protein solution. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10:49-52.
38. Guillibert C, Charpin C, Raffray M, Benmenni A, Dehaut FX, El Ghobeira G, et al. Single injection of high volume of autologous pure PRP provides a significant improvement in knee osteoarthritis: a prospective routine care study. *Int J Mol Sci*. 2019;20:E1327.

39. Collantes Estévez E, Caracuel Ruiz MA. Lavado articular en el tratamiento de la artrosis. *Rev Esp Reumatol*. 2004; 31:365-7.
40. Campos ALS, Albuquerque RSP, da Silva EB, Fayad SG, Acerbi LD, de Almeida FN, et al. Viscosupplementation in patients with severe osteoarthritis of the knee: six month follow-up of a randomized, double-blind clinical trial. *Int Orthop*. 2017;41:2273-80.
41. Bloch B, Srinivasan S, Mangwani J. Current concepts in the management of ankle osteoarthritis: a systematic review. *J Foot Ankle Surg*. 2015;54:932-9.
42. Nicholls MA, Fierlinger A, Niazi F, Bhandari M. The disease-modifying effects of hyaluronan in the osteoarthritic disease state. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2017;10:1179544117723611.
43. Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, Martel-Pelletier J, Khan M, Raynauld JP, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9:231-46.
44. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2005;172:1039-43.
45. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:611-9.
46. Chang KV, Hsiao MY, Chen WS, Wang TG, Chien KL. Effectiveness of intra-articular hyaluronic acid for ankle osteoarthritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:951-60.
47. von Lospichl B, Hemmati-Sadeghi S, Dey P, Dehne T, Haag R, Sittinger M, et al. Injectable hydrogels for treatment of osteoarthritis — a rheological study. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017;159:477-83.
48. Stitik TP, Kazi A, Kim JH. Synvisc® in knee osteoarthritis. *Future Rheumatol*. 2008;3:215-22.
49. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Long-term effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33:946-50.
50. Webb D, Naidoo P. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a focus on Hylan G-F 20. *Orthop Res Rev*. 2018;10:73-81.
51. Kusayama Y, Akamatsu Y, Kumagai K, Kobayashi H, Aratake M, Saito T. Changes in synovial fluid biomarkers and clinical efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid for patients with knee osteoarthritis. *J Exp Orthop*. 2014;1:16.
52. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:54-67.
53. Van Spil WE, Kubassova O, Boesen M, Bay-Jensen AC, Mobasheri A. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*. 2019;S0006-2952(19)30085-1.

# ¿Constituye un cuerpo libre articular una buena fuente de células para un implante de condrocitos autólogos?

**Juan Manuel López-Alcorocho, Elena Rodríguez-Iñigo, Isabel Guillén-Vicente, Rosa Caballero-Santos, Marta Guillén-Vicente, Mercedes Casqueiro-Abad, Tomás Fernández-Jaén, Vicente Concejero, Steve Abelow, Pedro Guillén-García**

*Unidad de Investigación, Clínica CEMTRO, Madrid, España.*

## Correspondencia:

Juan Manuel López-Alcorocho

E-mail: jm.lopez@amplicel.com

## Resumen

El empleo de cuerpos libres articulares como fuente de células para el cultivo de un futuro implante de condrocitos sigue siendo controvertido. El objetivo del trabajo fue estudiar si podían obtenerse condrocitos viables para cultivo *in vitro* de fragmentos desprendidos de cartílago de 50 pacientes afectados de osteocondritis disecante, artrosis o traumatismo. Las células se aislaron de los fragmentos desprendidos para estudiar su capacidad de establecer un cultivo *in vitro*. También se realizó análisis histológico y molecular de las muestras objeto de estudio. Pudimos establecer un cultivo celular solo en el 22% de los fragmentos desprendidos analizados, mientras que en el 78% no se observó crecimiento celular. La mayoría de las muestras en las que no se logró el cultivo celular eran cuerpos libres tomados de pacientes con osteocondritis disecante o artrosis ( $p = 0,002$ ) con un tiempo de evolución mayor de 1 año ( $p < 0,001$ ). Los resultados del análisis histológico y molecular confirmaron la presencia de cartílago hialino solo en las muestras en las que pudo establecerse el cultivo. Nuestro estudio demuestra que no en todos los casos se consigue el cultivo celular, y que el tiempo de evolución es el factor principal que influye en ello.

## Palabras clave

Condrocitos. Células. Cuerpos libres. Cultivo celular. Rodilla.



## Introducción

El cartílago articular puede desprenderse del hueso subcondral en determinadas circunstancias. Estos fragmentos de cartílago se denominan “cuerpos libres”, y tras su desprendimiento suelen quedar flotando en el líquido sinovial de la articulación. La causa más común de desprendimiento del cartílago es la osteocondritis disecante (OCD), aunque también puede ocurrir debido a otros factores, como un traumatismo sobre la articulación, y a otras afecciones que provocan desgaste articular, como la artrosis. Aunque la rodilla es la articulación en la que con más frecuencia se observan cuerpos libres, estos pueden formarse en otras articulaciones como la cadera<sup>1</sup>, el tobillo<sup>2</sup>, el hombro<sup>3</sup> y el codo<sup>4</sup>.

La causa del desprendimiento del cartílago está clara en el caso de los traumatismos, pero no tanto en la OCD. Algunos trabajos apuntan a que la causa de esta enfermedad podría estar relacionada con un cambio en la función de los condrocitos de la superficie del cartílago<sup>5</sup> (causantes de los cambios de la matriz extracelular y de las vías de señalización), que podría afectar a la calidad de las células<sup>6</sup>. Otros consideran que la OCD es una enfermedad del hueso subcondral<sup>7,8</sup> basándose en las publicaciones que apuntan a que la vía de nutrición de este tejido es vascular a partir del hueso subcondral<sup>9,10</sup> y no desde el líquido sinovial (vía sinovial)<sup>11,12</sup>.

En algunas ocasiones, la presencia de cuerpos libres es asintomática, pero en otros casos puede provocar dolor, chasquidos e incluso bloqueos de la articulación. En general, el tratamiento quirúrgico más habitual para el desprendimiento del cartílago es una artroscopia para su retirada o, en algunos casos, el desbridamiento y la fijación mecánica del fragmento desprendido con tornillos bioabsorbibles<sup>11,13-14</sup>. Algunos autores argumentan que estos fragmentos osteocondrales desprendidos son viables<sup>5</sup> y que incluso podrían servir como fuente de células para un posterior implante de condrocitos autólogos<sup>5,15</sup>. Otros, sin embargo, cuestionan la viabilidad de los fragmentos osteocondrales desprendidos y señalan que una posible causa del tratamiento fallido podría ser la viabilidad de las células del cuerpo libre, o que esas células sean incapaces de sintetizar una matriz extracelular apropiada<sup>16-18</sup>.

Se han realizado estudios sobre la viabilidad de los condrocitos que pueden extraerse de estos fragmentos desprendidos, bien por OCD o por otras causas<sup>16-19</sup>. En muchos casos no se ha conseguido cultivar células *in vitro* a

partir de estos fragmentos, por lo que se ha discutido la posibilidad de utilizar los cuerpos libres como fuente celular para un posible tratamiento con implante de condrocitos autólogos. Existen diferentes grados de desprendimiento: el cartílago puede estar completamente desprendido del hueso subcondral y ser un cuerpo libre, o puede estar unido al hueso subcondral por uno o más puntos; otras veces, el cartílago puede desprenderse junto con un fragmento del hueso subcondral. En esta línea, en 2016, Guillén-García *et al.*<sup>19</sup> mostraron en un estudio con 34 pacientes que no era posible obtener condrocitos viables para cultivo *in vitro* de todos los fragmentos desprendidos, aunque sí se obtenían de todas las muestras de cartílago sano adyacentes a la lesión que se tomaron de los pacientes que sirvieron como control. La viabilidad de los condrocitos extraídos de los fragmentos desprendidos (por completo o parcialmente) dependía del tiempo transcurrido entre el traumatismo y la extracción del fragmento, y del grado de desprendimiento del tejido (total o parcial).

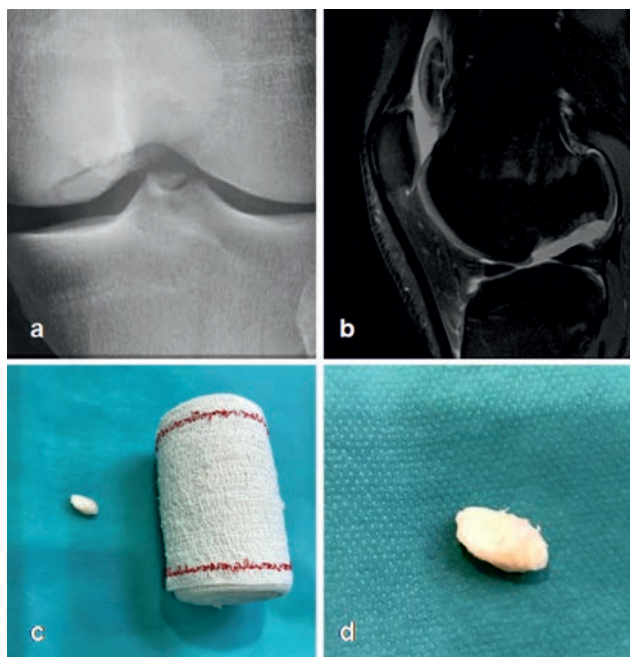
Este trabajo de investigación se planificó como un proyecto complementario al publicado anteriormente por el mismo grupo<sup>19</sup>. Dada la importancia de conocer la posibilidad del establecimiento de cultivos a partir de fragmentos desprendidos de cartílago, se planteó como un estudio confirmatorio del ya publicado. Así, el objetivo del presente trabajo fue estudiar si podían obtenerse condrocitos viables para cultivo *in vitro* a partir de fragmentos desprendidos de cartílago en 50 pacientes que presentaban OCD, artrosis o un traumatismo.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Se analizaron muestras de cartílago patológico de rodilla de 50 pacientes con diversas afecciones. El diagnóstico de los pacientes fue OCD en 17, artrosis en 13 y traumatismo en los 20 restantes. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité Ético del hospital. Los cuerpos libres se diagnosticaron mediante pruebas de imagen (rayos X y resonancia magnética) y se extrajeron por artroscopia (Figura 1). Cada cuerpo libre se fraccionó en tres partes: una para cultivo celular, otra que se introdujo en formalina al 10% para análisis histológico, y otra que se mantuvo en RNAlater® (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) para el estudio molecular.

**Figura 1.** Osteocondritis disecante en la articulación de la rodilla diagnosticada por pruebas de imagen: rayos X (a) y resonancia magnética (b). Cuerpo libre extraído de la articulación (c y d).



## Cultivos celulares

Los cuerpos libres extraídos se digirieron con una solución de colagenasa A (1 mg/ml) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) a 37 °C durante 16 horas para aislar las células. Una vez extraídas las células, se resuspendieron en DMEM (Lonza Group Ltd., Basilea, Suiza) complementado con un 10% de suero fetal bovino (HyClone, Utah, EE.UU.) y penicilina-estreptomina (Lonza). El número de células viables se estimó por recuento en cámara Neubauer con el método de exclusión de azul tripán. Las células fueron cultivadas en monocapa en DMEM completo e incubadas a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub> y un 95% de humedad relativa. Durante este tiempo se observó si las células aisladas (en los casos en que se aislaron células) podían iniciar el cultivo celular. Una vez establecido el cultivo, cuando este alcanzó el 80% de confluencia, las células se separaron de la base del recipiente de cultivo con tripsina-EDTA (Hyclone, Utah, EE.UU.) y se cuantificaron las células viables.

## Análisis de expresión génica

La extracción de RNA del fragmento conservado en RNeasy® se realizó tras tratamiento con TRIzol® (Invi-

trogen, Carlsbad, CA, EE.UU.), cloroformo y precipitación con isopropanol. La transcripción inversa a cDNA se llevó a cabo con el kit FirstStrand para reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (AMV) (Roche Diagnostics GmbH) siguiendo las instrucciones del fabricante. La expresión relativa de los genes agregano, colágeno tipo I (Col-I) y colágeno tipo II (Col-II) se llevó a cabo mediante RT-PCR en el termociclador StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.) utilizando el gen 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) como referencia. Cada muestra se analizó por duplicado.

## Análisis histológico

El tejido restante se fijó en formalina al 10% y se incluyó en parafina siguiendo el procedimiento estándar. Los cortes histológicos se tiñeron con hematoxilina-eosina y azul alcian. El estudio histológico lo realizó un patólogo independiente.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS Statistics v. 22 de IBM para Windows. Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar, y la normalidad se verificó con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las medias se compararon mediante las pruebas *t* de Student (variables normales) y U de Mann-Whitney (comparación no paramétrica). Las variables categóricas se expresaron como recuentos y porcentajes, y su comparación se realizó mediante la prueba de ji al cuadrado de Pearson. Todas las comparaciones estadísticas fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

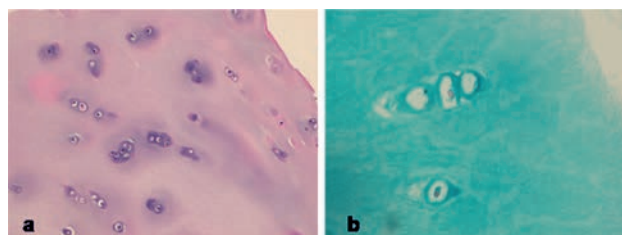
Los resultados de los cultivos celulares mostraron que en 11 de los 50 fragmentos desprendidos analizados (22%) se obtuvieron condrocitos viables que pudieron establecer un cultivo celular *in vitro*, mientras que en los 39 restantes (78%) las células aisladas no pudieron cultivarse *in vitro*, por lo que consideramos que teóricamente no tenían condrocitos viables. La capacidad de establecer cultivo celular no estaba relacionada con la localización anatómica de la rodilla de donde se extrajeron los cuerpos libres (Tabla 1).

**Tabla 1.** Comparación entre el lugar anatómico de la rodilla de donde se extrajo el fragmento desprendido y el establecimiento del cultivo celular.

Localización en la rodilla	Cultivo celular		p
	Sí	No	
Cóndilo femoral interno	6	19	0,419
Cóndilo femoral externo	0	8	
Rótula	4	8	
Tróclea	1	1	
Rótula y tróclea	0	1	
Rótula, tróclea y cóndilo femoral interno	0	2	

El análisis de factores demográficos como la edad y el sexo, y de la lateralidad de la rodilla afectada, mostró que no influían en la viabilidad de las células extraídas de los fragmentos desprendidos (Tabla 2). Sin embargo, otros parámetros analizados, tales como el diagnóstico de la enfermedad y el tiempo de evolución, fueron estadísticamente diferentes entre los cuerpos libres que portaban condrocitos viables y los que no ( $p = 0,002$  y  $p < 0,001$ , respectivamente; ji al cuadrado de Pearson) (Tabla 2). Estos resultados indican que la mayoría de los cuerpos libres que portaban condrocitos viables fueron tomados de pacientes con traumatismo y con un tiempo de evolución inferior a 1 año. Por el contrario, en la mayoría de los cuerpos libres obtenidos de pacientes con OCD o artrosis y un tiempo de evolución de más de 1 año no pudo establecerse el cultivo celular.

**Figura 2.** Tinción con hematoxilina-eosina (a) y con azul alcian (b) de un corte histológico de tejido de un fragmento desprendido (muestra positiva), en el que se observa un tejido cartilaginoso de naturaleza hialina con gran cantidad de condrocitos viables. Aumento: 20 $\times$ .



Se realizó un estudio histológico en 20 de las 50 muestras extraídas (nueve fragmentos que establecieron cultivo celular y 11 que no lo establecieron). Todos los cuerpos libres intraarticulares con condrocitos viables (ocho producidos por traumatismo y uno por artrosis) mostraron un tejido cartilaginoso de naturaleza hialina (Figura 2) con gran cantidad de condrocitos viables. Seis de estas muestras tenían un tiempo de evolución inferior a 1 mes; tres entre 1 mes y 1 año, y una de ellas (artrosis) tenía más de 1 año de evolución.

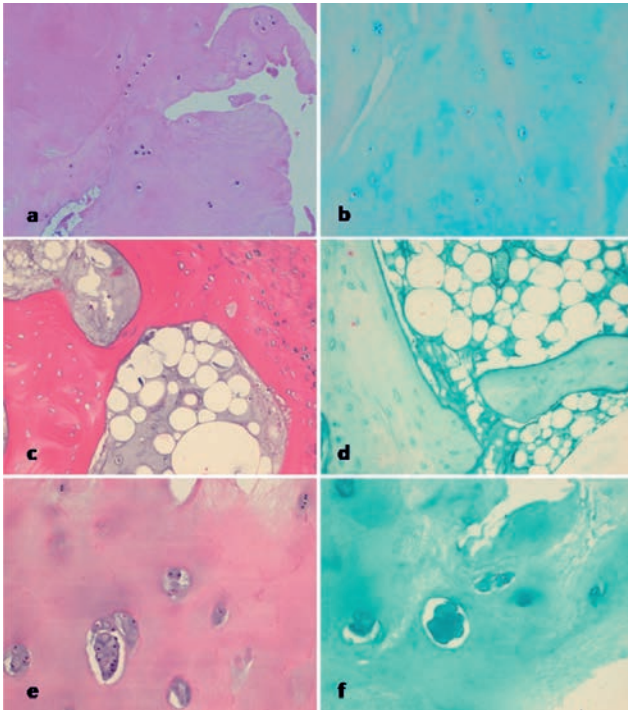
El análisis histológico de las 11 muestras en las que no pudo establecerse el cultivo celular mostró que seis de ellas (con un tiempo de evolución entre 1 mes y 1 año) presentaban un tejido cartilaginoso/fibrocartilaginoso con moderada cantidad de condrocitos (Figura 3 a y b). En otras cuatro muestras (de pacientes con OCD y un tiempo de evolución

**Tabla 2.** Influencia de diversos factores en el establecimiento del cultivo celular en los fragmentos desprendidos.

Factor	Cultivo celular		P
	Sí	No	
Edad, años (media $\pm$ desviación estándar)	33,40 $\pm$ 11,72	35,50 $\pm$ 11,80	0,305
Sexo	Hombre	7	0,484
	Mujer	4	
Rodilla	Derecha	8	0,253
	Izquierda	3	
Diagnóstico	Osteocondritis disecante	0	0,002*
	Artrosis	1	
	Traumatismo	10	
Tiempo de evolución	Menos de 1 mes	6	<0,001*
	Entre 1 mes y 1 año	4	
	Más de 1 año	1	

\*Comparación estadísticamente significativa.

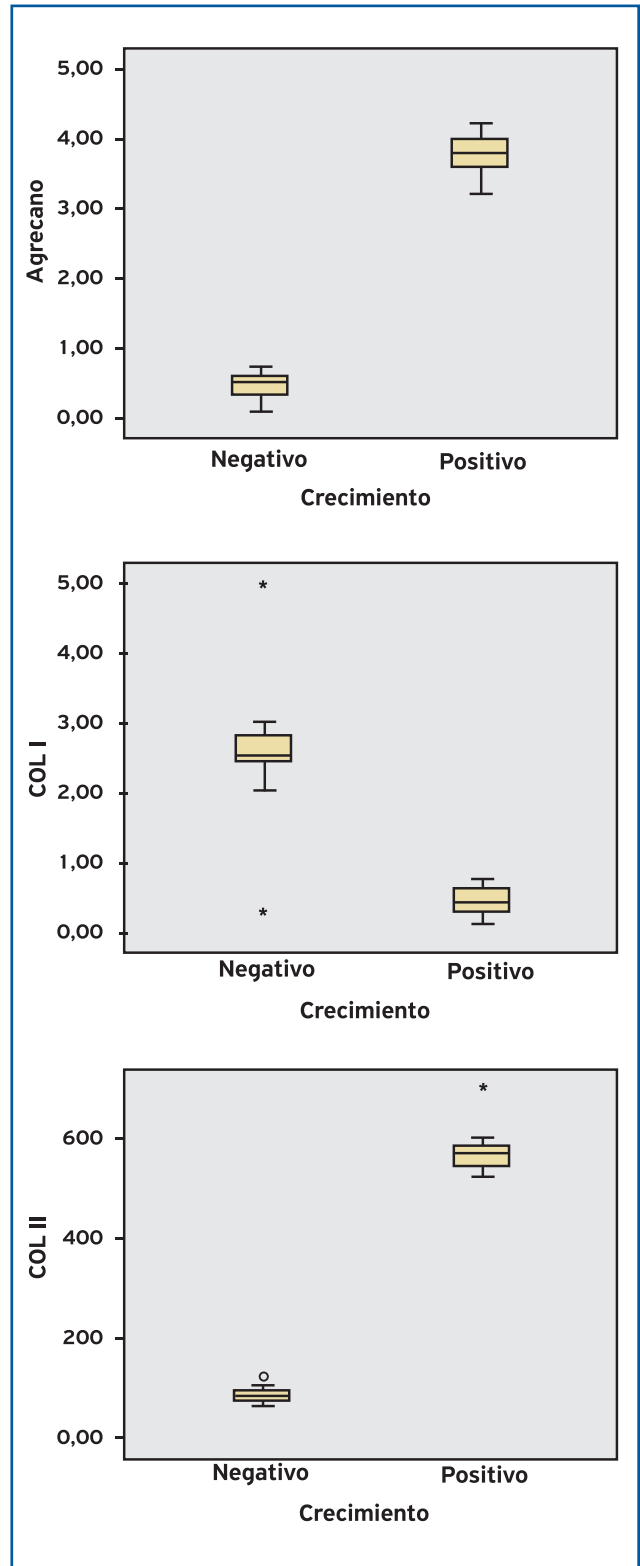
**Figura 3.** Secciones histológicas de muestras negativas teñidas con hematoxilina-eosina y azul alcian correspondientes a fragmentos desprendidos con distintos tiempos de evolución: entre 1 mes y 1 año (a y b) (20×); más de 1 año (c y d) (20×); y menos de 1 mes (e y f) (40×).



mayor de 1 año) se observó un tejido fibrocartilaginoso con escasa cantidad de condrocitos (Figura 3 c y d). En la última muestra (tiempo de evolución menor de 1 mes) se observó tejido cartilaginoso/fibrocartilaginoso con gran cantidad de condrocitos (Figura 3 e y f).

La tercera parte de los fragmentos desprendidos de los 50 pacientes del estudio se procesaron para estudiar la expresión relativa de agregano, Col II y Col I por RT-PCR (Figura 4). Estos experimentos corroboraron los resultados presentados en los apartados anteriores, y así, la expresión relativa media de Col I fue estadísticamente más alta en las muestras que no establecieron cultivo celular que en las que sí lo hicieron ( $p < 0,001$ ;  $t$  de Student), lo que indica que en las primeras no había cartilago hialino viable. Por el contrario, la expresión relativa media de agregano y Col II fue significativamente mayor en las muestras que establecieron cultivo *in vitro* que en las que no lo establecieron ( $p = 0,005$  y  $p < 0,001$ , respectivamente;  $t$  de Student), lo que confirma que estos cuerpos libres que establecían cultivo *in vitro* presentaban condrocitos viables activos.

**Figura 4.** Diagramas de cajas que representan las diferencias medias de expresión de agregano, colágeno tipo I y colágeno tipo II entre las muestras positivas y negativas.





## Discusión

La presencia de cuerpos libres intraarticulares está suficientemente explicada desde el punto de vista clínico; sin embargo, existen muy pocos datos acerca de su fisiopatología. La mayoría de los cuerpos libres tienen su origen en fragmentos osteocondrales que son separados del hueso subcondral y liberados a la cavidad articular por diferentes causas. Los estudios sobre los cuerpos libres son numerosos, pero las referencias a los cambios anatomopatológicos que ocurren en ellos tras la separación de la superficie articular son muy escasas. En este sentido, en 2016, nuestro grupo publicó un trabajo<sup>19</sup> en el que se señalaba que no todos los fragmentos de cartílago pueden utilizarse como fuente celular para un cultivo y posterior implante. En especial, era muy improbable establecer el cultivo celular de cuerpos libres completamente desprendidos de pacientes diagnosticados de OCD o artrosis y con más de 1 mes de evolución<sup>19</sup>. Histológicamente se demostraba que los fragmentos de cartílago en los que podía establecerse el cultivo estaban compuestos de cartílago hialino con numerosos condrocitos viables, que incluso secretaban colágeno de tipo II. Ante la importancia de conocer la extensión de estos hallazgos y como prueba confirmatoria nos planteamos el presente estudio con una nueva cohorte de pacientes, para hacer hincapié sobre todo en la caracterización molecular e histológica de las muestras. Con el fin de corroborar los resultados del primer trabajo y dada la importancia del estudio histológico, este se ha realizado por parte de un patólogo independiente que no participó en el anterior estudio.

La importancia del hecho de que puedan establecerse o no cultivos celulares a partir de fragmentos semidesprendidos o totalmente desprendidos de cartílago radica en la morbilidad asociada a la técnica de implante de condrocitos autólogos, que es en último término el destino de estos condrocitos cultivados. Si fuera posible utilizar estos fragmentos de cartílago desprendidos o parcialmente desprendidos como fuente de condrocitos, no sería necesario tomar una biopsia de cartílago sano, que aunque se haga en un área de no carga representa una pequeña lesión en una zona sana de cartílago articular. Algunos autores señalan que el cartílago desprendido mantiene sus propiedades fisiológicas, se nutre por la vía sinovial y, por lo tanto, puede contener células que podrían ser utilizadas como fuente para implante de condrocitos<sup>5,20</sup>. Otros, sin embargo, señalan que el desprendimiento del cartílago supondría una reducción de la capacidad de los condrocitos para formar matriz extracelular<sup>21</sup> y que incluso se perdería su viabilidad<sup>22</sup>. En nuestro

estudio anterior, demostramos que esto no es posible en todos los casos y que hay que considerar una serie de factores, como el tiempo de evolución y el diagnóstico de la lesión articular<sup>19</sup>.

En el presente trabajo hemos estudiado la viabilidad de las células aisladas de cuerpos libres intraarticulares producidos por diferentes causas (artrosis, OCD y traumatismo). El cultivo solo fue posible en 11 de las 50 muestras analizadas, lo cual representa un porcentaje de un 22%, muy similar al hallado en el trabajo anterior<sup>19</sup>. Este resultado confirma que no en todos los casos un fragmento de cartílago patológico, desprendido en menor o mayor medida, puede ser utilizado como fuente de células para un implante de condrocitos autólogos. También hemos comprobado que los factores principales que afectan al establecimiento del cultivo son el diagnóstico de la lesión y el tiempo desde que ocurrió la escisión del fragmento. Las muestras que no establecían cultivo *in vitro* eran más frecuentes en los pacientes con OCD o artrosis y con un tiempo de evolución mayor de 1 año. Este último aspecto es muy difícil de controlar, pues en muchos casos el paciente acude a la consulta con el problema de cartílago cuando este es sintomático y ha podido transcurrir bastante tiempo hasta que esto sucede, por lo que no es posible estimar con precisión cuándo ocurrió. También puede pensarse que es parte de un proceso gradual que comienza con un abombamiento en el cartílago articular, que con el tiempo terminará por desprenderse. El efecto del tiempo de evolución sobre la viabilidad de las células de los fragmentos desprendidos ya ha sido publicado por otros autores<sup>15,23</sup>, que han hallado que la fijación de los cuerpos osteocondrales producidos por traumatismos es efectiva cuando se realiza en un periodo de tiempo menor de 1 año<sup>15</sup>. Así mismo, argumentan que la reimplantación debe realizarse lo antes posible una vez que ocurre el desprendimiento del fragmento, ya que el contenido de proteínas de la matriz extracelular que confieren las propiedades únicas del cartílago hialino puede disminuir a medida que aumenta el tiempo<sup>23</sup>.

El estudio molecular mostró que los patrones de expresión de los genes característicos del cartílago hialino (Col II y agregano) eran estadísticamente superiores en los fragmentos de cartílago en los que se estableció un cultivo celular *in vitro*, lo que supone que el fenotipo de esas células era de naturaleza condral. Por el contrario, se observó que la expresión de colágeno tipo I era estadísticamente superior en los fragmentos que no portaban condrocitos viables, lo que suponía a estos fragmentos desprendidos un alto contenido de fibrocartílago. Una parte muy importan-



te de nuestro estudio era el análisis anatomopatológico de las muestras positivas para el cultivo y de las negativas. En efecto, el estudio histológico de las 20 muestras analizadas (9 con condrocitos viables y 11 que no pudieron cultivarse *in vitro*) reveló que todas las muestras positivas tenían cartílago hialino bien diferenciado con gran cantidad de condrocitos viables, lo que corrobora los resultados obtenidos en el análisis de expresión génica y en los experimentos de establecimiento del cultivo celular. Estos resultados concuerdan con los publicados por otros autores acerca del uso de estos fragmentos desprendidos como fuente de condrocitos<sup>20,22</sup>. Sin embargo, en las muestras sin condrocitos viables encontramos dos patrones histológicos: la mayoría de las muestras (10 de 11) tenían fibrocartílago con moderada o escasa cantidad de condrocitos, mientras que una de ellas presentaba tejido cartilaginoso/fibrocartilaginoso con gran cantidad de condrocitos. Tomados en conjunto, tanto el estudio molecular como el histológico apoyan los resultados obtenidos anteriormente, y se demuestra que el hecho de poder establecer un cultivo celular a partir de un fragmento de cartílago patológico se debe con mucha probabilidad a que este, en la mayor parte de los casos, presenta un tejido cartilaginoso de naturaleza hialina, rico en condrocitos viables.

En conclusión, nuestro estudio confirma los resultados obtenidos en trabajos anteriores, y demuestra de nuevo que no todas las muestras patológicas de cartílago articular de la rodilla son una buena fuente de células para un cultivo celular destinado a un futuro implante de cartílago. Nuestros resultados indican que los fragmentos en los que pueden establecerse cultivos celulares están formados por cartílago hialino que expresa las proteínas propias de este tejido, y que el tiempo transcurrido entre la formación del cuerpo libre y la extirpación del fragmento es el principal factor que afecta el establecimiento del cultivo.

## Agradecimientos

Este artículo está financiado por la Fundación Dr. Pedro Guillén.

## Bibliografía

- Randelli F, Randelli P, Banci L, Arrigoni P. Intra-articular loose body removal during hip arthroscopy. *Orthopedics*. 2010;33:476.
- Kocaoglu B, Akgun U, Nuran R, Karahan M. Dislocation of ostrigonum presenting as a loose body in the ankle. *J Foot Ankle Surg*. 2009;48:215-9.
- Depalma AA, Gruson KI. Management of cartilage defects in the shoulder. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2012;5:254-62.
- Wünschel M, Böhringer A. Osteochondritis dissecans of both knees, both elbows, and the first metatarsophalangeal joint in a female soccer player. *Clin J Sport Med*. 2012;22:374-6.
- Pascual-Garrido C, Tanoira I, Muscolo DL, Ayerza MA, Makino A. Viability of the loose body fragments in osteochondritis dissecans of the knee: a series of cases. *Int Orthop*. 2010;34:827-31.
- Semevolos SA, Nixon AJ, Browner-Toland BD. Changes in molecular expression of aggrecan and collagen types I, II and X, insulin-like growth factor-I and transforming growth factor- $\beta$ 1 in articular cartilage obtained from horses with naturally acquired osteochondrosis. *Am J Vet Res*. 2001;62:1089-94.
- Pappas AM. Osteochondritis dissecans. *Clin Orthop*. 1981;158:59-69.
- Clanton TO, DeLee JC. Osteochondritis dissecans: history, pathophysiology, and current treatment concepts. *Clin Orthop*. 1982;167:50-64.
- Leyh M, Seitz A, Dürselen L, Schaumburger J, Ignatius A, Grifka J, et al. Subchondral bone influences chondrogenic differentiation and collagen production of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:453.
- Nakasa T, Adachi N, Kato T, Ochi M. Correlation between subchondral bone plate thickness and cartilage degeneration in osteoarthritis of the ankle. *Foot Ankle Int*. 2014;35:1341-9.
- Yonetani Y, Matsuo T, Nakamura N, Natsuume T, Tanaka Y, Shiozaki Y, et al. Fixation of detached osteochondritis dissecans lesions with biosorbable pins: clinical and histological evaluation. *Arthroscopy*. 2010;26:782-9.
- Wang Y, Wei L, Zeng L, He D, Wei X. Nutrition and degeneration of articular cartilage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21:1751-62.
- Erickson BJ, Chalmers PN, Yanke AB, Cole BJ. Surgical management of osteochondritis dissecans of the knee. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2013;6:102-14.
- Miniaci A, Tytherleigh-Strong G. Fixation of unstable osteochondritis dissecans lesions of the knee using arthroscopic autogenous osteochondral grafting (mosaicplasty). *Arthroscopy*. 2007;23:845-51.
- Giannini S, Buda R, Grigolo B, Vannini F, De Franceschi L, Facchini A. The detached osteochondral fragment as a source of cells for autologous chondrocyte implantation (ACI) in the ankle joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:601-7.
- Candrian C, Miot S, Wolf F, Bonacina E, Dickinson S, Wirz D, et al. Are ankle chondrocytes from damaged fragments a suitable cell source for cartilage repair? *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:1067-76.

17. Kühn K, D'Lima DD, Hashimoto S, Lotz M. Cell death in cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:1-16.
18. Kim HA, Blanco FJ. Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage. *Curr Drug Targets*. 2007;8:333-45.
19. Guillén-García P, Rodríguez-Iñigo E, Guillén-Vicente I, Guillén-Vicente M, Fernández-Jaén T, Concejero V, *et al.* Viability of pathologic cartilage fragments as a source for autologous chondrocyte cultures. *Cartilage*. 2016;7:149-56.
20. Aurich M, Hoffmann GO, Mückley T, Mollenhauer J, Rolaußs B. In vitro phenotypic modulation of chondrocyte from knees of patients with osteochondritis dissecans. *J Bone Joint Surg*. 2012;94:62-7.
21. Tomlinson JL, Cook JL, Kuroki K, Kreeger JM, Anderson MA. Biochemical characterization of cartilage affected by osteochondritis dissecans in the humeral hip of dogs. *Am J Vet Res*. 2001;62:876-81.
22. Kuroki K, Cook JL, Tomlinson JL, Kreeger JM. In vitro characterization of chondrocytes isolated from naturally occurring osteochondrosis lesions of the humeral hip of dogs. *Am J Vet Res*. 2002;63:186-93.
23. Touten Y, Adachi N, Deie M, Tanaka N, Ochi M. Histologic evaluation of osteochondral loose bodies and repaired tissues after fixation. *Arthroscopy*. 2007;23:188-96.

# Sustitución meniscal artificial: ¿dónde estamos hoy?

**Dragos Popescu, M. Victoria Pomenta Bastidas**

*Unidad de Rodilla, Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Clínic, Barcelona.*

**Correspondencia:**

Dragos Popescu

**E-mail:** popescu@clinic.cat

## Resumen

La meniscectomía artroscópica es uno de los procedimientos ortopédicos que se realizan con más frecuencia. Aunque los resultados funcionales son buenos a corto-medio plazo, un número considerable de pacientes pueden presentar con el tiempo un deterioro del cartílago subyacente. Los implantes meniscales vienen a sustituir ese defecto producido, con la idea de aliviar la sintomatología e, idealmente, disminuir la progresión de la artrosis local. El presente artículo revisa la literatura sobre los resultados funcionales, la integración del implante y su capacidad de regeneración tisular y condroprotección en el tiempo.

## Palabras clave

Menisco. Implante meniscal. Cartílago. Artrosis.

## Introducción

Los meniscos son tejidos fibrocartilagosos que están situados dentro de la articulación de la rodilla, en la parte superior del platillo tibial. Tienen varias funciones: absorben aproximadamente el 50-70% de la carga en sus compartimentos respectivos, aumentan el área de contacto tibiofemoral de dos a tres veces, ayudan a lubricar la articulación de la rodilla y contribuyen a la propiocepción de esta<sup>1,2</sup>.

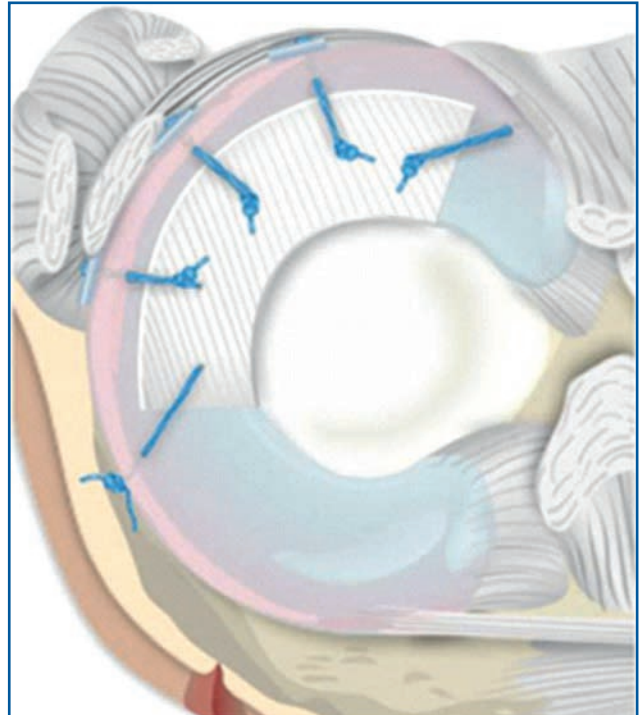
La meniscectomía parcial es el procedimiento que con más frecuencia se realiza cuando un menisco está roto y sintomático. Se estima que solo en los Estados Unidos se realizan unas 850.000 meniscectomías al año<sup>3</sup>. Aunque en general el postoperatorio inmediato es agradecido, con mejoría clínica y una recuperación rápida, a medio-largo plazo este defecto meniscal puede desarrollar una condropatía subyacente secundaria debido al aumento de la presión de contacto en ese compartimento y a la falta del efecto protector del menisco sobre el cartílago: el denominado síndrome postmeniscectomía<sup>3</sup>. Muchos factores están implicados, como la lateralidad, el tamaño del defecto meniscal, el eje mecánico de carga, el índice de masa corporal, el tipo de actividad, etc. Se estima que hasta un 50% de los pacientes sometidos a meniscectomía podrían desarrollar un síndrome posmeniscectomía<sup>4</sup>.

Cuando la falta de menisco (parcial o total) genera sintomatología debido a la condropatía subyacente, la sustitución meniscal (parcial o total) es una solución válida. El trasplante de menisco y los implantes artificiales ayudan a restaurar la biomecánica de la rodilla, distribuyen la carga en un área de contacto más grande y potencialmente pueden retrasar la aparición de artrosis.

El primer trasplante meniscal se realizó en 1984<sup>5</sup>. Los candidatos ideales son pacientes jóvenes y de mediana edad con dolor moderado a intenso tras una meniscectomía. En general se utiliza un aloinjerto congelado o criopreservado de un tamaño similar al del menisco original. La técnica de implantación es artroscópica o mínimamente invasiva, con barra ósea o libre, con o sin tacos óseos.

A diferencia del trasplante meniscal, los implantes meniscales pueden realizarse en pacientes con resecciones meniscales parciales (meniscectomías parciales). Los implantes empezaron a utilizarse en la década de 1990. En la actualidad están aprobados para uso clínico dos implantes meniscales: CMI® (Ivy Sports Medicine, LLC, Alemania), fabricado con colágeno bovino, y Actifit® (Orteq Ltd, Reino Unido), fabricado con poliuretano. El primero de ellos cuenta con más experiencia clínica. Ambos están diseñados para tratar lesiones meniscales parciales e irreparables, media-

**Figura 1.** Esquema de un implante meniscal.



les o laterales. Los implantes, con forma de menisco, permiten una invasión progresiva de celularidad procedente del tejido sinovial circundante para finalmente transformarse en un tejido pseudomeniscal (*meniscus-like*), al tiempo que el implante original se reabsorbe<sup>6</sup> (Figura 1).

## Técnica quirúrgica

La implantación de un sustituto meniscal requiere realizar unos pasos que se detallan a continuación: 1) revisión artroscópica sistemática; 2) preparación del lecho meniscal; 3) medición del defecto y tallado del implante; 4) introducción y fijación del implante; y 5) cuidados posoperatorios.

## Revisión articular sistemática

Siempre deben evaluarse todos los compartimentos de la rodilla mediante un recorrido artroscópico estándar. Las lesiones concomitantes ligamentosas, de cartílago, etc., deberían tratarse simultáneamente.

Respecto a la lesión meniscal, es necesario que persista un resto suficiente de las astas meniscales anterior y posterior, así como que haya un remanente suficiente del muro periférico en toda la longitud del cuerpo meniscal donde po-

der fijar el sustituto. Estos dos aspectos son muy relevantes porque, contrariamente a lo que sucede con un trasplante meniscal alogénico, el implante meniscal pretende construir un compuesto con el resto de menisco original y, para ello, deberá fijarse a este íntimamente. En este sentido, la calidad del tejido meniscal restante también es importante, ya que una excesiva degeneración puede comprometer la solidez de la fijación. Si el defecto meniscal no cumple estos requisitos, la actitud más prudente es no colocar el implante y plantear la utilización de técnicas alternativas para defectos completos, como el trasplante meniscal con aloinjerto.

## Preparación del lecho meniscal

La preparación del defecto meniscal (Figura 2A) requiere actuar sobre el cuerno posterior, el muro periférico y el cuerno anterior:

- *Asta posterior*: es importante mantener la raíz meniscal intacta. El corte deberá ser adecuado para permitir un encaje preciso entre el implante y el resto del cuerno posterior.
- *Cuerpo meniscal*: hay que resecar todo resto meniscal inestable, aunque manteniendo íntegro el muro periférico, que deberá estar en íntimo contacto con el implante en toda su longitud.
- *Asta anterior*: se actúa de forma parecida a lo ya realizado en el asta posterior.

## Medición del defecto y tallado del implante

La medición se realiza con una varilla metálica o de teflón graduada que se introduce en la articulación mediante una cánula rígida curvada y se desliza a lo largo del defecto meniscal creado, para determinar su longitud (Figura 2 B). La medida obtenida se traslada al implante y este se sobredimensiona un 10-15% (Figura 2 C) para evitar el efecto de retracción provocado durante las suturas, que puede llevar a una cierta inadecuación final de tamaño entre el implante tallado y el defecto medido.

## Introducción y fijación del implante

Para la introducción del implante en la articulación (Figura 2 D-F) es preciso ampliar el portal homolateral y usar

una pinza tipo Kelly. Después del correcto posicionamiento intraarticular, se procede a la fijación del implante meniscal mediante la siguiente secuencia:

- *Fijación al asta posterior*: habitualmente son necesarios uno o dos puntos horizontales entre el implante y el resto de cuerno posterior, realizados con suturas tipo todo-dentro.
- *Fijación al muro meniscal*: se inicia en la parte más posterior, emplazando puntos cada 8 mm aproximadamente. Pueden darse puntos tanto verticales como horizontales para asegurar una buena estabilidad final.
- *Fijación al asta anterior*: se utilizan sistemas clásicos de sutura fuera-dentro o dentro-fuera con cánulas especiales para la sutura del asta anterior.

## Cuidados posoperatorios

En la sustitución meniscal aislada se utiliza un vendaje de tipo Robert-Jones en el posoperatorio inmediato (3-4 días).

El protocolo de rehabilitación puede estar condicionado por otros gestos quirúrgicos añadidos (por ejemplo, reparación condral o ligamentosa).

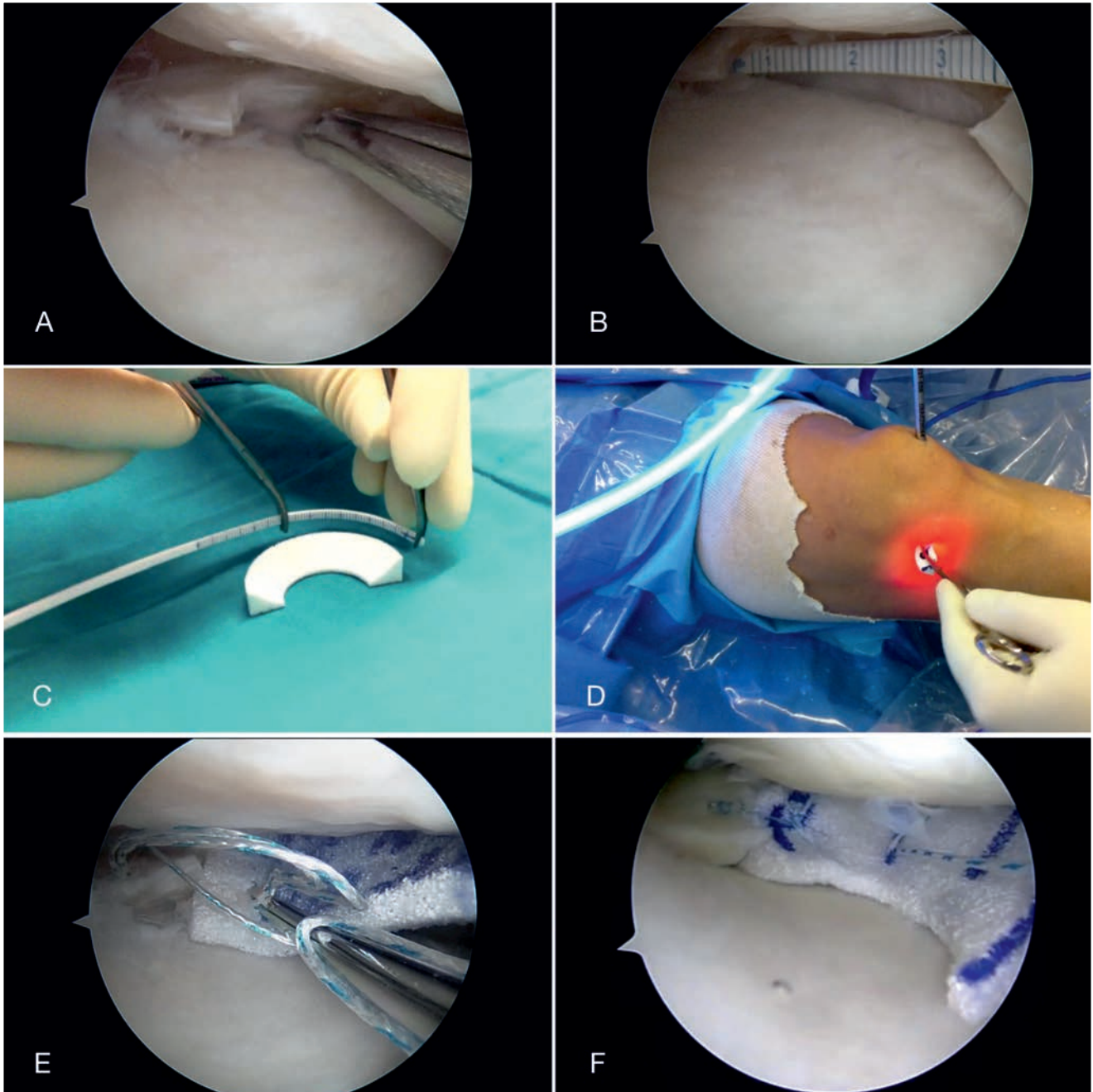
Generalmente, se autoriza la movilidad continua pasiva hasta un máximo de 60° durante las primeras 3 semanas, para progresar a 90° alrededor de la cuarta semana. Hacia el segundo mes del posoperatorio debe alcanzarse el rango completo de movilidad sin restricción. Durante las primeras 6 semanas no se permite deambular con carga. A partir de la sexta semana se inicia carga propioceptiva asistida con bastones ingleses, de forma progresiva, según la tolerancia, para alcanzar la carga total sobre la octava semana.

## Discusión

Justo hace un año, en un editorial de la revista *Arthroscopy* titulado *Polyurethane meniscal scaffold: a perfect fit or flop?*, F. Alan Barber<sup>7</sup> se cuestionaba la utilidad de los implantes meniscales de poliuretano. El autor señalaba la poca integración de estos implantes dentro del remanente meniscal y la mínima regeneración tisular que pueden producir. ¿Dónde estamos actualmente con el tema de sustitución meniscal parcial?



**Figura 2.** Imágenes secuenciales de la implantación de un sustituto meniscal. **A)** Preparación del remanente. **B)** Medición del defecto meniscal. **C)** Medición del implante. **D)** Introducción del implante en la articulación. **E)** Fijación del implante con suturas meniscales. **F)** Aspecto final.



### Resultados clínicos

En una revisión sistemática, Houck *et al.*<sup>8</sup> analizaron los resultados funcionales y las tasas de fallo de los implantes meniscales. Encontraron 19 estudios publicados

que reunían un total de 658 pacientes (347 con Actifit® y 311 con CMI®). El seguimiento general promedio fue de 45 meses. Los resultados en la escala visual analógica para el dolor y en la escala Lysholm-Tegner mejoraron desde el preoperatorio hasta el último seguimiento en ambos gru-

pos. Las puntuaciones de las escalas KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) e IKDC (*International Knee Documentation Committee Knee Form*) también mejoraron, pero solo en los pacientes del grupo con Actifit®. El fracaso del tratamiento se observó en un 9,9% de los pacientes que recibieron Actifit® con un seguimiento medio de 40 meses y en el 6,7% de los pacientes que recibieron CMI® con un seguimiento medio de 44 meses. Sin embargo, en los estudios incluidos la tasa de fracaso varió del 0 al 31,8%, y con mucha variabilidad en la definición de fallo. Además, según los autores, las cirugías concomitantes realizadas, como la reconstrucción del ligamento cruzado anterior o la osteotomía tibial alta, pudieron tener una influencia significativa en estos resultados. También se revisaron las imágenes posoperatorias (resonancia magnética) descritas en los estudios: los pacientes que recibieron implantes CMI® tuvieron puntuaciones más altas en la escala Genovese y mejor intensidad de señal en comparación con los pacientes que recibieron implantes Actifit®. Pocos artículos utilizaron una artroscopia de revisión posimplantación: para el CMI®, dos estudios demostraron la formación de nuevo tejido que parecía tener una gran similitud con el menisco nativo, con una mínima reducción de tamaño y sin efectos negativos aparentes<sup>9,10</sup>. El nuevo tejido tenía una interfaz estable con el remanente meniscal y un grado variable de madurez<sup>10-12</sup>. La artroscopia de revisión en los pacientes que recibieron Actifit® reveló un implante amarillento integrado en los tejidos circundantes y con cierta reducción de tamaño<sup>13</sup>.

En otra revisión sistemática, Dangelmajer *et al.*<sup>14</sup> analizaron el éxito y la tasa de fallo de los trasplantes e implantes meniscales. Respecto a estos últimos, encontraron una tasa de fallo del 5,6% y una tasa de reoperación del 6,9%. A pesar de ello, detectaron el mismo problema en su revisión: la gran variabilidad en las escalas funcionales utilizadas para la evaluación de los pacientes y en los criterios de definición de fallo del implante, así como una escasez de estudios prospectivos bien estructurados.

## Regeneración tisular

Existen estudios que han detallado cómo debe diseñarse el implante para permitir la regeneración del tejido<sup>15</sup>. La regeneración de tejido puede ser inducida por los estímulos mecánicos que se producen sobre estos implantes. Biológicamente, deben ser lo bastante porosos como para que las células y los factores de crecimiento puedan llegar a ellos.

La infiltración de los vasos sanguíneos del implante Actifit® permite el crecimiento tisular. Esta penetración tisular hacia dentro se ha demostrado previamente *in vivo*, con la presencia de tejido fibrovascular<sup>16</sup>. En otro estudio, sin embargo, Bulgheroni *et al.*<sup>13,17</sup> no encontraron signos de vasculogénesis. A pesar de ello, estos autores encontraron que las células fibroblásticas y fibrocondrocíticas que se habían desarrollado dentro de la estructura Actifit® maduraron y se organizaron más con el tiempo<sup>13</sup>. Estos resultados contrastan con otros estudios en los que se observó la presencia de capas de tejido vascularizado que contienen principalmente fibroblastos y células fibrocondroblásticas fusiformes<sup>6</sup>.

Los implantes CMI® están hechos de colágeno tipo I con glucosaminoglicanos. Sus fibras se hinchan en presencia de ácido hialurónico y sulfato de condroitina. El ácido hialurónico se ha demostrado que suprime la producción del óxido nítrico causante de la degeneración meniscal. Así, se deduce que el ácido hialurónico ayuda a la curación meniscal. La presencia de glucosaminoglicanos también ayuda al crecimiento celular<sup>18</sup>. Histológicamente, Bulgheroni *et al.*<sup>17</sup> notaron que los implantes CMI® tenían más tejido fibroso y células fibroblásticas con el desarrollo de vasos sanguíneos. Los mismos autores, en otro estudio<sup>19</sup>, hallaron que las biopsias demostraban la presencia de un tejido fibrocartilaginoso parecido al menisco, incluyendo células de tipo meniscal. Esta similitud también se ha visto bioquímicamente: Stone *et al.*<sup>20</sup> examinaron implantes de colágeno en animales y realizaron un estudio de los perfiles cromatográficos. Encontraron que los proteoglicanos producidos por los meniscos regenerados eran fenotípicamente similares a los del menisco natural. Junto con otros resultados, sugieren que estos datos demuestran la formación de meniscos fibrocartilaginosos sanos y normales. Sin embargo, aunque estos resultados iniciales parecen ser prometedores, es difícil sacar conclusiones definitivas sobre el proceso de regeneración tisular.

## Integración biológica

Los implantes meniscales están diseñados para tener la capacidad de integrarse al tejido huésped<sup>15</sup>. La integración con el tejido circundante es un aspecto importante de cualquier implante de este tipo. Por ejemplo, el polímero Actifit® está compuesto de policaprolactona y segmentos de uretano. Se cree que los segmentos de uretano son más estables que los de policaprolactona y que, por lo tanto, tienen que integrarse en el tejido circundante o ser fago-

citados por células gigantes y macrófagos<sup>6</sup>. Para evaluar la integración de los implantes, algunos estudios<sup>13,17,19</sup> utilizaron una artroscopia de revisión y hallaron que la mayoría de los pacientes tenían un implante bien integrado con el tejido circundante.

Sin embargo, los estudios que realizaron resonancia magnética de control en los pacientes con implantes de poliuretano no encontraron resultados tan favorecedores<sup>21-24</sup>, pues observaron una reducción del tamaño del implante y una extrusión del menisco en la mayoría de los casos.

## Condroprotección

Los resultados en cuanto al efecto condroprotector de los implantes meniscales son contradictorios y muchos de los trabajos no tienen un tiempo de seguimiento lo suficientemente largo. Schüttler *et al.*<sup>25</sup> y Leroy *et al.*<sup>23</sup>, en dos estudios con Actifit®, no observaron cambios significativos en la puntuación ICRS (*International Cartilage Repair Society*) y por lo tanto no evidenciaron progresión del daño del cartílago. Esto sugiere que aunque los implantes no pueden revertir ni mejorar el estado del cartílago, sí pueden inhibir la progresión de la enfermedad. En contraste, Dhollander *et al.*<sup>21</sup> encontraron un estado estable del cartílago a los 5 años de seguimiento en solo el 46,7% de los pacientes, lo que contradice las observaciones de los otros autores y sugiere que no existe un efecto condroprotector del Actifit®<sup>21,23,25</sup>. Otros artículos que analizaron la integridad del cartílago reportan hallazgos similares: no se producen cambios significativos ni leves mejoras a lo largo del seguimiento, lo que podría sugerir un efecto condroprotector<sup>13,17,19,26,27</sup>. En particular, Zaffagnini *et al.*<sup>26</sup> mostraron que el cartílago articular parecía preservarse en los pacientes con CMI® en comparación con los pacientes controles (menisectomía), pero sin significación estadística. No obstante, son necesarios estudios adicionales porque la mayoría de los artículos mencionados tienen un tiempo de seguimiento corto.

## El futuro del implante meniscal

Es un gran desafío consensuar qué evaluaciones clínicas y radiológicas son las más adecuadas para determinar la eficacia de los implantes meniscales. Un objetivo importante tras la cirugía es normalizar la carga mecánica y prevenir la degeneración del cartílago articular<sup>19</sup>. Por lo tanto, son necesarios más estudios para investigar no solo la inte-

gridad del implante, sino también el efecto de esta estructura sobre el cartílago articular. También podrían realizarse estudios sobre nuevos materiales, como los materiales biológicos (*tissue-derived material*), los cuales podrían dar lugar a una regeneración tisular más exitosa. Sin embargo, no es fácil crear materiales con los tamaños de poro correctos y que tengan una resistencia mecánica adecuada<sup>28</sup>. Los biopolímeros son una posible alternativa a los polímeros, como el poliuretano y la policaprolactona que se utiliza en Actifit®. Un ejemplo es la fibroína de seda de los gusanos de seda, con aparente biocompatibilidad y propiedades mecánicas mejoradas en comparación con polímeros no biológicos, y de mayor similitud con el menisco nativo<sup>29</sup>. Los hidrogeles también tienen un potencial importante y se ha demostrado que promueven una mayor secreción de matriz extracelular que la policaprolactona sola<sup>30</sup>. El punto clave es que hay muchos materiales que podrían generar una bioestructura exitosa, así como una multitud de factores de crecimiento y aditivos que podrían favorecer el crecimiento tisular y retrasar la degradación en el tiempo. La evidencia reciente sugiere que podría lograrse una respuesta regenerativa más robusta con la adición de células madre alogénicas, o tal vez autogénicas derivadas de tejido adiposo, a un implante de menisco biocompatible<sup>31</sup>.

Esperamos que estos caminos sean explorados con más detalle para que la ingeniería tisular innovadora pueda avanzar rápidamente hacia el entorno clínico.

## Bibliografía

1. Cameron HU, Macnab I. The structure of the meniscus of the human knee joint. *Clin Orthop Relat Res.* 1972;89:215-9.
2. Kurosawa H, Fukubayashi T, Nakajima H. Load-bearing mode of the knee joint: physical behavior of the knee joint with or without menisci. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;149:283-90.
3. Salata MJ, Gibbs AE, Sekiya JK. A systematic review of clinical outcomes in patients undergoing menisectomy. *Am J Sports Med.* 2010;38:1907-16.
4. Drobnič M, Ercin E, Gamelas J, Papacostas ET, Slynarski K, Zdanowicz U, *et al.* Treatment options for the symptomatic post-menisectomy knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27:1817-24.
5. Milachowski KA, Weismeier K, Wirth CJ. Homologous meniscus transplantation: experimental and clinical results. *Int Orthop.* 1989;13:1-11.
6. Verdonk R, Forsyth R. Histological analysis of tissue ingrowth and organization following implantation of a novel synthetic acellular meniscal scaffold for the treatment of

- irreparable partial meniscus tears and/or partial (SS-27A). *Arthroscopy*. 2011;27:44-5.
7. Barber FA. Polyurethane meniscal scaffold: a perfect fit or flop? *Arthroscopy*. 2018;34:1628-30.
  8. Houck DA, Kraeutler MJ, Belk JW, McCarty EC, Bravman JT. Similar clinical outcomes following collagen or polyurethane meniscal scaffold implantation: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018;26:2259-69.
  9. Bulgheroni P, Murena L, Ratti C, Bulgheroni E, Ronga M, Cherubino P. Follow-up of collagen meniscus implant patients: clinical, radiological, and magnetic resonance imaging results at 5 years. *Knee*. 2010;17:224-9.
  10. Rodkey WG, DeHaven KE, Montgomery WH 3rd, Baker CL Jr, Beck CL Jr, Hormel SE, et al. Comparison of the collagen meniscus implant with partial meniscectomy. A prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90:1413-26.
  11. Rodkey WG, Steadman JR, Li ST. A clinical study of collagen meniscus implants to restore the injured meniscus. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;367:281-92.
  12. Monllau JC, Gelber PE, Abat F, Pelfort X, Abad R, Hinarejos P, et al. Outcome after partial medial meniscus substitution with the collagen meniscal implant at a minimum of 10 years' follow-up. *Arthroscopy*. 2011;27:933-43.
  13. Bulgheroni P, Bulgheroni E, Regazzola G, Mazzola C. Polyurethane scaffold for the treatment of partial meniscal tears. Clinical results with a minimum two-year follow-up. *Joints*. 2014;1:161.
  14. Dangelmajer S, Familiari F, Simonetta R, Kaymakoglu M, Huri G. Meniscal transplants and scaffolds: a systematic review of the literature. *Knee Surg Relat Res*. 2017;29:3-10.
  15. Sun J, Vijayavenkataraman S, Liu H. An overview of scaffold design and fabrication technology for engineered knee meniscus. *Materials*. 2017;10:29.
  16. Tienen TG, Heijkants RG, de Groot JH, Pennings AJ, Schouten AJ, Veth RP, et al. Replacement of the knee meniscus by a porous polymer implant: a study in dogs. *Am J Sports Med*. 2006;34:64-71.
  17. Bulgheroni E, Grassi A, Campagnolo M, Bulgheroni P, Mudhigere A, Gobbi A. Comparative study of collagen versus synthetic-based meniscal scaffolds in treating meniscal deficiency in young active population. *Cartilage*. 2016;7:29-38.
  18. Myers KR, Sgaglione NA, Kurzweil PR. A current update on meniscal scaffolds. *Oper Tech Sports Med*. 2013;21:75-81.
  19. Bulgheroni P, Murena L, Ratti C, Bulgheroni E, Ronga M, Cherubino P. Follow-up of collagen meniscus implant patients: clinical, radiological, and magnetic resonance imaging results at 5 years. *Knee*. 2010;17:224-9.
  20. Stone KR, Rodkey WG, Webber R, McKinney L, Steadman JR. Meniscal regeneration with copolymeric collagen scaffolds: in vitro and in vivo studies evaluated clinically, histologically, and biochemically. *Am J Sports Med*. 1992;20:104-11.
  21. Dhollander A, Verdonk P, Verdonk R. Treatment of painful, irreparable partial meniscal defects with a polyurethane scaffold: Midterm clinical outcomes and survival analysis. *Am J Sports Med*. 2016;44:2615-21.
  22. Faivre B, Bouyarmane H, Lonjon G, Boisrenoult P, Pujol N, Beauflis P. Actifit scaffold implantation: influence of preoperative meniscal extrusion on morphological and clinical outcomes. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101:703-8.
  23. Leroy A, Beauflis P, Faivre B, Steltzlen C, Boisrenoult P, Pujol N. Actifit polyurethane meniscal scaffold: MRI and functional outcomes after a minimum follow-up of 5 years. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103:609-14.
  24. Monllau JC, Poggioli F, Erquicia J, Ramirez E, Pelfort X, Gelber P, et al. Magnetic resonance imaging and functional outcomes after a polyurethane meniscal scaffold implantation: minimum 5-years follow-up. *Arthroscopy*. 2018;34:1621-7.
  25. Schüttler KF, Pöttgen S, Getgood A, Rominger MB, Fuchs-Winkelmann S, Roessler PP, et al. Improvement in outcomes after implantation of a novel polyurethane meniscal scaffold for the treatment of medial meniscus deficiency. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23:1929-35.
  26. Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, Lopomo N, Bruni D, Giordano G, Ravazzolo G, et al. Prospective long-term outcomes of the medial collagen meniscus implant versus partial medial meniscectomy: a minimum 10-year follow-up study. *Am J Sports Med*. 2011;39:977-85.
  27. Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, Bulgheroni P, Bulgheroni E, Grassi A, Bonanzinga T, et al. Arthroscopic collagen meniscus implantation for partial lateral meniscal defects: a 2-year minimum follow-up study. *Am J Sports Med*. 2012;40:2281-8.
  28. Makris EA, Hadidi P, Athanasiou KA. The knee meniscus: structure-function, pathophysiology, current repair techniques, and prospects for regeneration. *Biomaterials*. 2011;32:7411-31.
  29. Mandal BB, Park SH, Gil ES, Kaplan DL. Multilayered silk scaffolds for meniscus tissue engineering. *Biomaterials*. 2011;32:639-51.
  30. Bahcecioglu G, Hasirci N, Bilgen B, Hasirci V. Hydrogels of agarose, and methacrylated gelatin and hyaluronic acid are more supportive for in vitro meniscus regeneration than three dimensional printed polycaprolactone scaffolds. *Int J Biol Macromol*. 2019;122:1152-62.
  31. Toratani T, Nakase J, Numata H, Oshima T, Takata Y, Nakayama K, et al. Scaffold-free tissue engineered allogenic adipose-derived stem cells promote meniscus healing. *Arthroscopy*. 2017;33:346-54.



# Plasma rico en plaquetas y cartílago articular de la rodilla. ¿Qué evidencias tenemos?

**Alonso J. Lisón Almagro<sup>1</sup>, Vicente J. León Muñoz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Vega Lorenzo Guirao. Cieza. Murcia.

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**Correspondencia:**

Alonso Lisón Almagro

E-mail: drajla78@gmail.com

## Resumen

Las lesiones producidas en el cartílago articular tienen una alta incidencia y con frecuencia son difíciles de tratar. Por ello, siguen constituyendo un reto en el campo de la ortopedia y son motivo de numerosos estudios de investigación y trabajos en la literatura especializada. Los cambios biológicos, biomecánicos y metabólicos, así como los traumatismos, pueden llevar a una pérdida de la homeostasis del cartílago y dar lugar a una disminución acelerada de la superficie articular y la consiguiente aparición de osteoartritis. En los últimos años se ha considerado como una alternativa terapéutica el uso de factores de crecimiento plaquetarios autólogos (plasma rico en plaquetas) en diferentes afecciones musculoesqueléticas y también como tratamiento regenerador del tejido condral, en especial en población joven y de mediana edad con osteoartritis de rodilla. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha indican resultados prometedores, con disminución del dolor y mejora de la función articular. Sin embargo, todavía existe mucha controversia sobre las indicaciones y los diferentes aspectos técnicos de esta opción terapéutica.

## Palabras clave

Cartílago. Infiltración. Osteoartritis. Plasma rico en plaquetas. Rodilla.



## Introducción

El cartílago articular es el tejido conectivo altamente especializado de las articulaciones móviles y su principal función es proveer a estas de una superficie articular con baja fricción y eficiente soporte contra la carga mecánica. Es un tejido desprovisto de vasos sanguíneos y linfáticos, y de terminaciones nerviosas, por lo que su capacidad regenerativa intrínseca es muy limitada. Las lesiones producidas en este tipo de tejido son difíciles de tratar y continúan siendo un reto en el campo de la ortopedia.

Los cambios biológicos, biomecánicos y metabólicos, así como los traumatismos, pueden llevar a una pérdida de la homeostasis del cartílago, lo cual aumenta de manera significativa con la edad, y da lugar a una disminución acelerada de la superficie articular y la consiguiente aparición de osteoartritis.

La osteoartritis es la enfermedad crónica y degenerativa más común de las articulaciones, la causa más frecuente de dolor y una de los principales motivos de pérdida de calidad de vida, discapacidad y dependencia de la población adulta, con elevados costes sanitarios asociados. La osteoartritis sintomática de rodilla afecta aproximadamente al 15% de la población mundial mayor de 60 años. Es un síndrome clínico de etiopatogenia multifactorial, caracterizado por la pérdida gradual de cartílago articular, la formación de osteofitos, la remodelación del hueso subcondral y la inflamación de la articulación. Clínicamente se presenta con dolor articular, rigidez y deformidad progresivas, limitación del movimiento y grados variables de inflamación articular.

Sin embargo, hasta ahora no se cuenta con un tratamiento efectivo para la regeneración del cartílago. Aunque la cirugía de sustitución protésica ha demostrado sobradamente ser un tratamiento eficaz en la gonartrosis en estadios avanzados, la limitación en la supervivencia de los implantes y la amenaza de la cirugía de rescate hacen que se centre la atención en las modalidades de tratamiento conservador en la población joven y de mediana edad con osteoartritis de rodilla<sup>1</sup>.

## Plasma rico en plaquetas

En los últimos años se ha considerado como una alternativa terapéutica el uso de factores de crecimiento plaquetarios autólogos (plasma rico en plaquetas [PRP]) en diferentes afecciones musculoesqueléticas y también como tratamiento regenerador del tejido condral. Las aplicacio-

nes del PRP demostradas en el campo de la ortopedia y de la medicina deportiva son cada vez más amplias<sup>2</sup>: tendinosis crónicas, como la epicondilitis y la fascitis plantar; tendinopatías, como las rodillas del saltador o del corredor, o la tendinopatía crónica del manguito rotador; lesiones agudas de los tendones, como la rotura del tendón de Aquiles o las lesiones SLAP (*Superior Labrum Anterior to Posterior*); lesiones musculares, como la rotura de los isquiotibiales; lesiones meniscales, en las que mejora la reparación meniscal en la región avascular del menisco; y lesiones del ligamento colateral medial y del ligamento cruzado anterior, en las que mejora la ligamentización y la integración de la plastia en los túneles óseos, disminuyendo la dilatación de dichos túneles secundaria a la osteólisis, reduciendo la morbilidad y mejorando la regeneración tisular en la zona donante.

Se ha propuesto el uso clínico de PRP como alternativa terapéutica en pacientes con osteoartrosis de rodilla, aplicándolo en forma de infiltraciones intraarticulares directamente en la rodilla<sup>3,4</sup>. Su carácter autólogo, facilidad de obtención, excelente perfil de seguridad y escasos efectos secundarios hacen que cada vez se investigue más en este campo. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha indican resultados prometedores, con disminución del dolor y mejora de la función articular.

Estos factores de crecimiento actúan sobre diferentes lugares para modificar la homeostasis articular. Así, en el cartílago disminuyen el catabolismo, mejoran el anabolismo y promueven la remodelación condral, aumentando la síntesis de colágeno tipo II y de prostaglandinas, la proliferación de condrocitos y la producción de moléculas de la matriz extracelular<sup>5,6</sup>; y en los sinoviocitos incrementan la secreción de ácido hialurónico, creando un estado más favorable para la angiogénesis y disminuyendo la interleucina 1 y las metaloproteasas de la matriz. El factor de crecimiento insulinoide tipo 1 disminuye la vía de la apoptosis celular de los condrocitos osteoartríticos. Además, producen una modulación de la inflamación articular a través de la regulación del factor nuclear kappa B y de la ciclooxigenasa 2, destacados actores en la cascada de la inflamación, lo que explica la reducción del dolor como principal síntoma de la osteoartritis<sup>7</sup>.

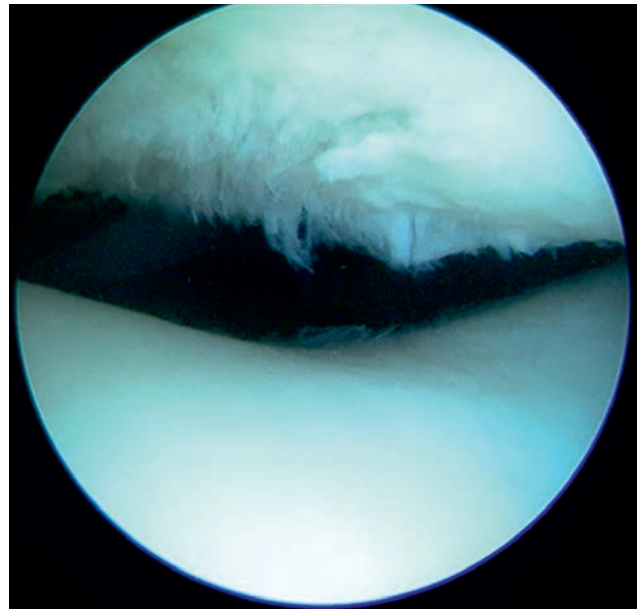
## Eficacia del plasma rico en plaquetas en las lesiones condrales

En los últimos años se han publicado numerosos estudios clínicos controlados y aleatorizados, incluso metaanálisis y revisiones sistemáticas de los mismos, que aportan

una mejor evidencia científica que la que arrojaban los primeros ensayos no controlados y aquellos en los que se analizaban series de casos<sup>8-10</sup>. En general, puede afirmarse que la literatura médica apoya el uso de PRP para el tratamiento de las lesiones del cartílago de la rodilla, aplicándolo en forma de infiltraciones intraarticulares<sup>11</sup>. En todos los estudios se utilizan, para valorar y medir el efecto del tratamiento, escalas clínicas e índices como WOMAC, IKDC, KOOS, VAS, NRS y Tegner. Sin embargo, se trata de estudios muy heterogéneos en cuanto a numerosas variables, como el tipo de pacientes tratados, el grado de afectación osteoartrosis, los métodos de obtención de la sangre y de preparación y conservación del PRP, la concentración de plaquetas empleada, el uso o no de anticoagulantes y sustancias activadoras de las plaquetas, la presencia o ausencia de leucocitos, el número de infiltraciones realizadas, el intervalo de tiempo entre infiltraciones y el tiempo de seguimiento y evaluación de los pacientes.

Como ya se ha mencionado, en general los estudios clínicos muestran una mejoría de los pacientes con osteoartritis tratados con PRP, al menos en lo que respecta a la sintomatología. Esta mejoría es significativamente mayor que la experimentada por los pacientes tratados con placebo, y podría ser superior a las infiltraciones con ácido hialurónico en cuanto a la disminución del dolor, la mejora de la función articular y la calidad de vida percibida relacionada con la salud<sup>9,10</sup>. El uso de PRP como terapia alterna en osteoartritis de rodilla parece ser seguro, pues hasta la fecha no se han reportado efectos adversos serios en los pacientes tratados. Cabe señalar que en los estudios en los que se tratan diversos grados de alteración articular, aquellos pacientes de menor edad, menor índice de masa corporal (IMC) y menor grado de lesión condral son los que muestran los mejores resultados, por lo que parece lógico pensar que el tratamiento con PRP podría tener un mejor efecto si se aplica de manera preventiva, antes de que el desgaste del cartílago sea irreversible, como ocurriría en los pacientes cuya única opción de tratamiento sería el reemplazo protésico de la rodilla (Figura 1). Sin embargo, incluso los pacientes con osteoartritis avanzada de rodilla se benefician del tratamiento con PRP, no por el efecto directo de este sobre el proceso anabólico de los condrocitos, sino por el efecto antiinflamatorio producido a través de la regulación de la homeostasis articular y la modulación de las concentraciones de citocinas (Figura 2). En este sentido, autores como Calis han comunicado buenos resultados en pacientes con gonartrosis de grados 3 y 4 tratados con tres infiltraciones de PRP a intervalos semanales, con reducción del dolor,

**Figura 1.** Condrotipía de grado moderado con reblandecimiento y desflecamiento condral.



**Figura 2.** Condrotipía evolucionada (grado IV) con exposición de hueso subcondral.



mejoría de la calidad de vida e incluso aumento del espesor condral medido con ultrasonidos a los 6 meses de seguimiento. También se han comunicado resultados favorables tras el tratamiento con PRP en pacientes con antecedentes de cirugía condral, como el *shaving* o las microfracturas, con persistencia de los síntomas<sup>12</sup> (Figura 3).

**Figura 3.** Aspecto de la lesión tras el desbridamiento y las microfracturas.



## Número de infiltraciones

Otra observación importante es que, en el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con PRP, la mejora inicialmente observada va disminuyendo a lo largo del tiempo, por lo que aplicaciones subsecuentes pueden ser una opción a tener en cuenta. En este sentido, Gobbi *et al*<sup>13</sup>, encontraron una significativa reducción del dolor y una mejora de la función articular (VAS, KOOS, Tegner) en pacientes tratados con tres infiltraciones de PRP administradas a intervalos mensuales, que se mantenía a los 12 meses de seguimiento. El grupo de pacientes que en este momento recibió un segundo ciclo de infiltraciones presentó resultados significativamente superiores a los 18 meses de seguimiento. En ambos grupos, las puntuaciones disminuían a partir de los 24 meses de seguimiento, y eran siempre más altas en el segundo grupo, manteniéndose por encima de los valores pretratamiento.

Parece lógico limitar el número de infiltraciones para evitar efectos adversos y un incremento innecesario del precio del tratamiento. Görmeli *et al*.<sup>14</sup> publicaron mejores resultados en pacientes con estadios iniciales de osteoartritis, a los 6 meses de seguimiento, después de recibir tres infiltraciones de PRP, que en aquellos que solo recibieron una infiltración. No encontraron diferencias significativas en los pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad. A pesar de la heterogeneidad en los protocolos de administración utilizados, se recomienda ampliamente realizar dos o tres infiltraciones con un intervalo de tiempo entre ellas de 2 a 3 semanas.

## Preparación y aspectos técnicos

La concentración de plaquetas empleada es uno de los aspectos más importantes y a la vez más controvertidos en el tratamiento con PRP. Algunos autores señalan que la concentración de plaquetas en el PRP debe ser, como mínimo, el doble de la concentración en sangre total; sin embargo, se han comunicado buenos resultados con preparados de PRP que contenían una concentración de plaquetas ocho veces superior a la sanguínea. Duymus *et al*.<sup>15</sup> no encontraron en su estudio diferencias significativas en los resultados clínicos de los pacientes tratados con dos preparados diferentes de PRP, de los cuales uno contenía una concentración de plaquetas tres veces superior que el otro. A pesar de reconocer que son necesarios más estudios en este sentido, la recomendación más generalizada en la literatura es que el PRP utilizado en el tratamiento de la osteoartritis contenga, al igual que en el tratamiento de las tendinopatías, una concentración de plaquetas entre tres y cuatro veces la concentración normal en sangre total. El potencial efecto del volumen de PRP administrado también debe ser considerado.

El tamaño de las agujas empleadas es un factor importante, ya que puede afectar a la activación de las plaquetas. Se sabe que la obtención de la sangre con agujas de pequeño calibre puede conducir a una activación prematura de las plaquetas, y esto puede repercutir en la liberación de los factores de crecimiento, ya que la mayor parte de ellos son liberados a los 10 minutos de la activación plaquetaria. Por tanto, se recomienda, para evitar esta activación precoz, utilizar agujas de mayor calibre (al menos 21 G) y realizar un aspirado lento y progresivo de la sangre (Figura 4).

Continuando con el método de preparación, parece haber más consenso en la preferencia por las técnicas de

**Figura 4.** Extracción lenta y progresiva de la sangre con aguja de al menos 21 G.



**Figura 5.** Técnica de centrifugación única: 1800 r.p.m. durante 8 minutos.



centrifugación única que por las de doble centrifugación, sometiendo la muestra de sangre total a 1800 r.p.m. durante 8 minutos (Figura 5). El plasma rico en factores de crecimiento así obtenido no debe contener células blancas, como Anitua *et al.*<sup>16</sup> describieron por primera vez en 1999. Filardo *et al.*<sup>8</sup> compararon la seguridad y la eficacia del PRP obtenido tras centrifugación simple y doble, y constataron una mejoría clínica estadísticamente significativa en ambos grupos, si bien los pacientes tratados con PRP de doble centrifugación experimentaron mayor dolor e hirsutias tras las infiltraciones. Esto enlaza directamente con otro de los aspectos más debatidos en la literatura: la idoneidad o no de la presencia en el PRP de hematíes y leucocitos. Existe evidencia de que el PRP rico en células blancas produce un aumento significativo de la muerte celular de los sinoviocitos y de la producción de mediadores proinflamatorios. Por ello, la mayoría de los autores recomiendan evitar la presencia de células blancas y rojas en el PRP, por los efectos deletéreos de las proteasas y los radicales libres liberados por los leucocitos (Figura 6). En el extremo opuesto se encuentran los que defienden que las citocinas y ciertas enzimas tendrían un efecto beneficioso en la prevención de las infecciones.

El uso de anticoagulante en la muestra de sangre se describe como necesario, y el más recomendado es el ci-

**Figura 6.** Plasma rico en plaquetas final, exento de hematíes y de leucocitos.



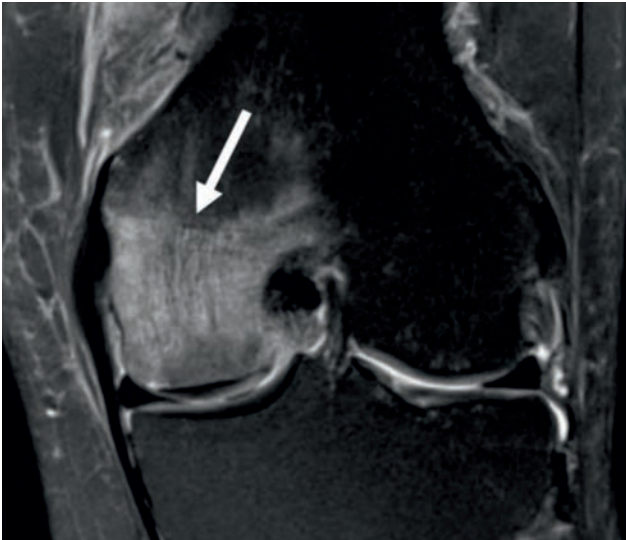
trato, ya que preserva la reactividad plaquetaria, en comparación con el EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y la heparina. No se han observado diferencias entre la utilización de citrato sódico y de citrato dextrosa. Asimismo, se recomienda la activación de las plaquetas con cloruro cálcico y una sustancia básica como el bicarbonato sódico, para conseguir un pH superior a 8 que estimularía dicha activación. Para evitar una activación indeseada de las plaquetas se recomienda que el PRP sea preparado lo antes posible tras la obtención de la muestra de sangre.

El debate entre PRP fresco o PRP congelado parece decantarse a favor del primero, ya que la criopreservación puede alterar la morfología de las plaquetas y disminuir su capacidad funcional para la desgranulación de los gránulos alfa. No obstante, la técnica de congelación ha demostrado ser un procedimiento seguro que preserva de forma suficiente la calidad del PRP y su capacidad para inducir proliferación celular y producción de componentes de la matriz extracelular en condrocitos y sinoviocitos. Por su parte, la técnica de PRP congelado-descongelado es mejor desde el punto de vista del confort del paciente, ya que en este caso el PRP puede obtenerse de una sola extracción sanguínea.

El uso de anestesia local para las infiltraciones de PRP es más que controvertido, y por lo general no se recomienda por la disminución de los efectos beneficiosos del PRP que se ha demostrado en diversos estudios *in vitro*, además de por su conocida condrotoxicidad.



**Figura 7.** Imagen de edema óseo asociado a lesión condral.



## Opciones futuras

Actualmente se encuentran abiertas diferentes líneas de investigación con resultados preliminares satisfactorios, como la fotoactivación del PRP descrita por Paterson *et al.*<sup>17</sup>. Sánchez *et al.*<sup>18</sup> han apuntado la posibilidad de tratamiento de la osteoartrosis avanzada de rodilla mediante la combinación de infiltración intraarticular de PRP e infiltración intraósea, mediante un trócar, a nivel subcondral en el cóndilo femoral, la tibia y la patela (Figura 7). Por su parte, Anitua *et al.*<sup>16</sup> han postulado, basándose en sus estudios *in vitro*, la posibilidad de un efecto sinérgico del PRP en combinación con ácido hialurónico, mejorando potencialmente la migración de los fibroblastos. En este sentido, Lana *et al.*<sup>19</sup> compararon la combinación de ácido hialurónico y PRP frente a solo PRP y solo ácido hialurónico en pacientes con osteoartrosis de grados moderados, y constataron mejores resultados con la combinación que con ácido hialurónico al año de seguimiento y que con PRP a los 3 meses. Además, notificaron mejores resultados funcionales en los primeros 30 días tras el tratamiento en el grupo de tratamiento combinado que en los grupos de ácido hialurónico y PRP solos.

## Conclusiones

- El uso de PRP es eficaz y seguro en el tratamiento de múltiples afecciones de la rodilla, incluida la osteoartri-

tis en todos sus grados, con mejores resultados que el placebo, los corticoides y el ácido hialurónico.

- A menor edad, menor grado de lesión condral y menor IMC, mejores resultados.
- La obtención de la sangre tiene que realizarse a ritmo lento y con agujas como mínimo de 21 G.
- El PRP debe prepararse lo antes posible tras la extracción de la sangre.
- La concentración de plaquetas debe ser de tres a cuatro veces la de la sangre total.
- Son mejores las técnicas de una sola centrifugación.
- Para la osteoartritis (a diferencia de para las tendinopatías), es mejor que el PRP no contenga leucocitos.
- El PRP fresco parece ser superior al congelado.
- Se recomienda realizar tres infiltraciones con un intervalo de 2 a 3 semanas.
- El efecto disminuye con el paso del tiempo, por lo que hay que considerar la repetición del protocolo.
- No se recomienda el uso combinado con anestésicos locales.
- Es necesario el uso de anticoagulante.
- Se recomienda el uso de sustancias activadoras de las plaquetas y tamponadoras.

Como vemos, son muchos los aspectos controvertidos sobre los que se necesitan más estudios clínicos estandarizados con el fin de poder obtener resultados comparables y determinar cuál es el tipo específico de PRP ideal para el tratamiento de la osteoartrosis de rodilla.

## Bibliografía

1. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363-88.
2. Kon E, Filardo G, Di Martino A, Marcacci M. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19:516-27.
3. Duyumus TM, Mutlu S, Dernek 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*. 2017;25:485-92.
4. 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.
5. Cugat R, Cusco X, Seijas R, Álvarez P, Steinbacher G, Ares O, *et al.* Biologic enhancement of cartilage repair: the role



- of platelet-rich plasma and other commercially available growth factors. *Arthroscopy*. 2015;31:777-83.
6. Spreafico A, Chellini F, Frediani B, Bernardini G, Niccolini S, Serchi T, *et al*. Biochemical investigation of the effects of human platelet releasates on human articular chondrocytes. *J Cell Biochem*. 2009;108:1153-65.
  7. 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*. 2014;42:35-41.
  8. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, *et al*. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:528-35.
  9. Moen M, Weir A, Bakker E, Rekers M, Laudy G. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:S520-1.
  10. 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.
  11. Simental-Mendía MA, Vílchez-Cavazos JF, Martínez-Rodríguez HF. El plasma rico en plaquetas en osteoartritis de rodilla: una alternativa de tratamiento. Artículo de revisión. *Cir Cir*. 2015;83:352-8.
  12. Milano G, Deriu L, Sanna Passino E, Masala G, Manunta A, Postacchini R, *et al*. Repeated platelet concentrate injections enhance reparative response of microfractures in the treatment of chondral defects of the knee: An experimental study in an animal model. *Arthroscopy*. 2012;28:688-701.
  13. Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports Health*. 2012;4:162-72.
  14. Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Colak C, Aslanturk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25:958-65.
  15. Duymus TM, Mutlu S, Dernek 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*. 2017 Feb;25(2):485-92. doi: 10.1007/s00167-016-4110-5. Epub 2016 Apr 7.
  16. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007;28:4551-60.
  17. Paterson KL, Nicholls M, Bennell KL, Bates D. Intra-articular injection of photo-activated platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled pilot study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:67.
  18. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, Albillos J, *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 Aug;28(8):1070-8. doi: 10.1016/j.arthro.2012.05.011.
  19. Lana JFSD, Purita J, Paulus C, Huber SC, Rodrigues BL, Rodrigues AA, *et al*. Contributions for classification of platelet rich plasma - proposal of a new classification: MARSPILL. *Regen Med*. 2017 Jul;12(5):565-74. doi: 10.2217/rme-2017-0042. Epub 2017 Jul 31.

# Inestabilidad anterior de rodilla y desaxación. Cuándo y cómo

Ferran Samsó Bardés<sup>1</sup>, Ignacio Iborra Sanjosé<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital El Pilar, Quirónsalud, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital FREMAP, Barcelona.

## Correspondencia:

Ferran Samsó Bardés

E-mail: dr.fsamso@gmail.com

## Resumen

Se realiza una revisión bibliográfica actualizada sobre las controversias que presenta el tratamiento de las lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA) en la rodilla y sus resultados en pacientes jóvenes y activos que además presentan desaxación en varo de la extremidad. La sobrecarga del compartimento medial acaba desarrollando un aumento de las tensiones en las estructuras posterolaterales de la rodilla, lo que incrementa el riesgo de artropatía femorotibial medial y el propio varo anatómico. Se procede a una revisión bibliográfica que relacione, en rodillas con insuficiencia del LCA, los distintos tipos de varo con la clínica del paciente y la afectación (osteoartrosis) del compartimento medial, intentando dar respuesta a las distintas estrategias del tratamiento quirúrgico (¿osteotomía aislada o cirugía combinada?, ¿osteotomía de cierre o apertura?, ¿efecto de la pendiente tibial en el tratamiento quirúrgico?, ¿expectativas de mejora de la osteoartrosis medial?, ¿qué efectos tiene el eje sobre el LCA?). Tras la revisión efectuada, los autores proponen el siguiente protocolo de tratamiento: 1) en rodillas con varo primario-moderado sin condropatía ni meniscectomía previa, reconstrucción aislada del LCA; 2) en rodillas con varo importante y doble varo, procedimiento combinado en un tiempo mediante plastia del LCA y osteotomía supratuberositaria de cierre; y 3) en rodillas con triple varo, procedimiento combinado en dos tiempos mediante osteotomía de apertura y reconstrucción del LCA y de estructuras posterolaterales.

## Palabras clave

Lesión del ligamento cruzado anterior. Desaxación, varo de rodilla. Tratamiento quirúrgico.

## Introducción

La combinación de un *genu varo* constitucional asociado a una inestabilidad crónica anterior y al antecedente de meniscectomía medial en pacientes jóvenes con sintomatología en el compartimento interno es un auténtico reto, tanto en patología deportiva como laboral y desde un punto de vista tanto clínico como técnico.

El estado del cartílago articular es fundamental en la toma de decisiones sobre la reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA). En estos casos, la sobrecarga del compartimento medial acaba provocando un claro aumento de tensiones en las estructuras posterolaterales de la rodilla y un elevado momento de aducción a la carga, lo que incrementa el riesgo de artropatía tibiofemoral medial y a su vez el varo articular<sup>1</sup>.

Estudios con seguimientos de más de 20 años<sup>2</sup> han evidenciado signos de artropatía del compartimento medial (86% a los 30 años) en rodillas con meniscectomía parcial sin reparación del LCA, y con el tiempo el 28% de ellas han precisado otros gestos quirúrgicos relacionados con su artropatía medial, frente a solo el 6% de las rodillas con LCA íntegro. Por ello, el tratamiento precoz de la inestabilidad y de la mala alineación de estas rodillas, así como la preservación meniscal, son premisas que condicionan un mejor pronóstico evolutivo.

Autores como Noyes *et al.*<sup>3</sup> describen tres tipos evolutivos de varo en relación con el eje y la clínica. El varo primario suele aparecer a medio plazo tras una meniscectomía medial y con alteraciones por pérdida de cartílago en el compartimento femorotibial medial; el doble varo se evidencia cuando se asocia una apertura del compartimento femorotibial lateral; y el triple varo asocia al *genu varo* geométrico y a la apertura del compartimento femorotibial lateral un *recurvatum* y un incremento de la rotación externa tibial con decoaptación a la marcha. En su serie clínica de pacientes en los que se asocia al *genu varo* un estadio con insuficiencia ligamentosa posterolateral, tras realizar una plastia de LCA asociada a osteotomía tibial (en uno o dos tiempos), logran una disminución del dolor en un 71% de los casos y una eliminación del *giving way* en un 85%. En 18 de las 41 rodillas incluidas en el estudio se realizó una reconstrucción posterolateral.

En un estudio prospectivo<sup>4</sup> con 32 pacientes con osteoartrosis primaria del compartimento medial se analizó la relación entre resultados clínicos, el eje de la extremidad y el momento de aducción de la rodilla a los 6 meses y hasta 6 años después de una osteotomía tibial. De todos los

factores analizados, solo la valoración geométrica del varo resultante parece asociarse de manera significativa con la clínica a los 6 años de evolución.

En pacientes jóvenes activos en quienes se presenta asociada una inestabilidad y una desaxación de la extremidad hay que tomar la decisión más correcta para la resolución clínica de su patología y para el retorno a su actividad deportiva o laboral. Esta decisión es multifactorial y depende también de la edad y la sintomatología.

En la determinación clínica y radiológica del morfotipo debe incluirse una correcta exploración iconográfica y clínica que aporte la mayor precisión en la determinación del eje mecánico de la rodilla. Hay que realizar un estudio telemétrico de las extremidades inferiores, un *Fick* en carga y un estudio anteroposterior, perfil y axial a 30°. La inspección en bipedestación de ambas extremidades, así como un análisis del patrón de la marcha, son fundamentales. Se han descrito diferentes métodos para medir el eje de la rodilla, como el *Fujisawa line* para determinar el eje mecánico y anatómico de la extremidad en una telemetría de miembros inferiores con los pies juntos. El eje mecánico determina el tipo de varo asociado a la lesión ligamentosa.

## Método

En la situación clínica expuesta (paciente joven, activo, con desaxación e inestabilidad) se encuentran diferentes controversias ante el tratamiento propuesto, que a continuación se analizan.

### ¿Qué tratar primero?

La primera controversia aparece ante la decisión de qué tratar primero, la inestabilidad o la artrosis, y si realizar una osteotomía aislada o asociada a la reconstrucción del LCA (en este último caso, en uno o dos tiempos).

Lattermann y Jakob<sup>5</sup>, en su estudio, relacionan la edad con la sintomatología y proponen las siguientes pautas:

- En pacientes de 25-40 años con clínica de inestabilidad aconsejan la osteotomía tibial y en un segundo tiempo (12 meses) la plastia del LCA.
- En pacientes mayores de 40 años con predominio clínico de dolor aconsejan la osteotomía como tratamiento único.
- En pacientes menores de 35 años con clínica mixta (dolor e inestabilidad) proponen asociar en un solo tiempo la osteotomía y la reparación del LCA.

En resumen, en los pacientes mayores de 40 años y sin gran inestabilidad, estos autores obtienen mejores resultados con una osteotomía tibial aislada, la cual mejora la inestabilidad y la valguización del eje, lo que conduce a una mejora de la estabilidad anteroposterior.

### ¿Osteotomía de apertura o de cierre?

La segunda controversia surge cuando hay que decidir si optar por una osteotomía de apertura o de cierre.

La osteotomía de apertura aporta ventajas técnicas, como una disección más limitada, una mejor conservación del remanente óseo, la corrección de la laxitud del LCM, un mejor control de la corrección y una mayor corrección del eje ( $> 12^\circ$ ). Por el contrario, presenta más morbilidad de la zona dadora del injerto óseo, mayor riesgo de pseudoartrosis, un posible incremento de la pendiente tibial y un riesgo de una secundaria patela baja (Figuras 1 a 3).

La osteotomía de cierre presenta a su favor un menor riesgo de alteración de la pendiente tibial y una mayor tasa de consolidación (carga precoz), además de ser una técnica homologada con buenos resultados a largo plazo. Por el contrario, tiene riesgos en la técnica peronea de lesión del Nervio Ciático Popliteo Externo (CPE), de necrosis avascular y de acortamiento del miembro en relación a la resección ósea (Figuras 4 a 6).

### ¿Qué efecto tiene la pendiente tibial sobre la traslación anterior tibial?

La tercera controversia es sobre el efecto de la pendiente tibial en la traslación anterior tibial.

**Figura 1.** Radiografía en carga: varo.



**Figura 2.** Osteotomía de apertura.



**Figura 3.** Osteotomía de apertura.



**Figura 4.** Resonancia magnética: varo tras una meniscectomía.



**Figura 5.** Osteotomía de cierre.**Figura 6.** Osteotomía de cierre.

Diversos autores avalan que la traslación anterior tibial en carga es tres veces superior en caso de insuficiencia del LCA si la pendiente tibial es mayor de  $10^\circ$  (más de 6 mm de traslación anterior bajo carga axial y en apoyo monopodal cuando la rodilla presenta una pendiente tibial mayor de  $10^\circ$ ). Dejour y Bonnin<sup>6</sup> aconsejan osteotomías de cierre en aquellos pacientes que presentan una pendiente tibial aumentada.

En un estudio multicéntrico de la Sociedad Francesa de Traumatología<sup>7</sup> sobre 321 osteotomías se comunica que la osteotomía de cierre consigue una disminución promedio de  $0,6^\circ$  en la pendiente tibial, y con osteotomías de apertura aumenta un promedio de  $0,7^\circ$ .

Por lo tanto, en los procedimientos combinados (osteotomía tibial y plastia del LCA) es crucial el control de la pendiente tibial. Webb *et al.*<sup>8</sup> demuestran que el riesgo de lesión iterativa del LCA tras su reconstrucción se multiplica por cinco cuando la pendiente tibial es superior a  $12^\circ$ . Además, dichos fallos en la plastia, de forma precoz, se relacionan con una pendiente tibial aumentada con independencia del tipo de plastia o de injerto utilizado para la reconstrucción ligamentosa<sup>9</sup>.

### ¿Es necesario asociar una osteotomía en el varo primario?

La cuarta controversia en estos casos es determinar si debe asociarse una osteotomía en caso de varo primario.

Diversos trabajos<sup>8,9</sup> han analizado la función y la estabilidad (Cuestionario IKDC [*International Knee Documentation Committee*] y test de Tegner) tras la reconstrucción del LCA en pacientes con diferentes grados de varo, y concluyen que si no hay signos de osteoartrosis medial no parece necesaria una osteotomía correctora. Sin embargo, el riesgo de progresión de la artrosis medial en las reconstrucciones del LCA con varo primario y con menisco intacto es difícil de evaluar.

### ¿Qué expectativas de mejora tiene la osteoartrosis medial?

La quinta controversia se establece al analizar las expectativas de mejora de la osteoartrosis medial.

En un estudio aleatorizado<sup>10</sup> y con un seguimiento de 14 años no se encuentran diferencias significativas en la gravedad de la osteoartrosis medial entre el tratamiento quirúrgico y el tratamiento conservador del LCA. La prevalencia de osteoartrosis medial es tres veces mayor en las rodillas con insuficiencia del LCA reconstruido que en las rodillas sanas, y no hay diferencias significativas en la prevalencia de la osteoartrosis medial en relación con el tipo de autoinjerto utilizado.

Parece, pues, que la reconstrucción del LCA de forma aislada no altera la evolución natural de la osteoartrosis medial y que carece de efecto condroprotector.

Los pacientes con insuficiencia crónica anterior, con inestabilidad y osteoartrosis medial, difícilmente pueden tener una función normal con una osteotomía aislada.



## ¿Deberíamos analizar qué efectos tiene el eje sobre el LCA?

Respecto a esta última controversia, Li *et al.*<sup>11</sup> realizaron una revisión sistemática de 11 artículos con nivel de evidencia III-IV cuyo objetivo era analizar las consecuencias del procedimiento combinado (osteotomía y plastia de LCA). Sobre 218 rodillas se habían practicado 174 cirugías (destacan un 59,2% de meniscectomías mediales y un 25,3% de reparaciones del LCA más plastia extraarticular). Los resultados tienen cierta subjetividad porque no en todos los artículos revisados se utiliza el mismo método de evaluación (IKDC, Lysholm, Tegner). Predominaban las osteotomías de cierre (73,4%) sobre las de apertura (26,6%). La media de corrección final fue de 7,13°. La revisión concluye que la técnica combinada, a pesar de ser agresiva en pacientes jóvenes, restaura adecuadamente la estabilidad anterior y previene el avance del deterioro del compartimento medial, con una mejoría de los resultados subjetivos posoperatorios y del retorno a la actividad deportiva. La reincorporación al deporte es comparable con el procedimiento combinado y con la reparación aislada (superior al 50% en deportes de alto nivel).

## Resultados

Tras la revisión realizada en el presente trabajo y basándonos en la literatura revisada, podemos proponer el siguiente protocolo de tratamiento:

- En rodillas con varo primario-moderado sin condropatía ni meniscectomía previa: reconstrucción aislada del LCA.
- En rodillas con varo importante y doble varo: procedimiento combinado en un tiempo mediante plastia del LCA y osteotomía supratuberositaria de cierre.
- En rodillas con triple varo: procedimiento combinado en dos tiempos mediante osteotomía de apertura y reconstrucción del LCA más estructuras posterolaterales.

## Bibliografía

1. Levy AS, Meier SM. Approach to cartilage injury in the anterior cruciate ligament-deficient knee. *Orthop Clin North Am.* 2003;34:149-67.
2. Neyret P, Donell ST, Dejour H. Results of partial meniscectomy related to the state of the anterior cruciate ligament. Review at 20 to 35 years. *J Bone Joint Surg Br.* 1993;75:36-40.
3. Noyes FR, Barber-Westin SD, Hewett TE. High tibial osteotomy and ligament reconstruction for varus angulated anterior cruciate ligament-deficient knees. *Am J Sports Med.* 2000;28:282-96.
4. Wada M, Imura S, Nagatani K, Baba H, Shimada S, Sasaki S. Relationship between gait and clinical results after high tibial osteotomy. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(354):180-8.
5. Lattermann C, Jakob RP. High tibial osteotomy alone or combined with ligament reconstruction in anterior cruciate ligament-deficient knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1996;4:32-8.
6. Dejour H, Bonnin M. Tibial translation after anterior cruciate ligament rupture. Two radiological test compared. *J Bone Joint Surg Br.* 1994;76:745-9.
7. Zaffagnini S, Bonanzinga T, Grassi A, Marcheggiani M, Musiani C, Raggi F, *et al.* Combined ACL reconstruction and closing wedge osteotomy for varus angulated ACL deficient knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013;21:934-41.
8. Webb JM, Salmon LJ, Leclerc E, Pinczewski LA, Roe JP. Posterior tibial slope and further anterior cruciate ligament-reconstructed patient. *Am J Sports Med.* 2013;41:2800-4.
9. Christensen JJ, Krych AJ, Engasser WM, Vanhees MK, Collins MS, Dahm D. Lateral tibial posterior slope is increased in patients with early graft failure after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sport Med.* 2015;48:2510-4.
10. Barenus B, Ponzer S, Shalabi A, Bujak R, Norlen L, Eriksson K. Increased risk of osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2014;42:1049-57.
11. Li Y, Zhang H, Zhang J, Li X, Song G, Feng H. Clinical outcome of simultaneous high tibial osteotomy and anterior cruciate ligament reconstruction for medial compartment osteoarthritis in young patients with anterior cruciate ligament-deficient knees: a systematic review. *Arthroscopy.* 2015;31:507-19.

# Normas de publicación

## Información

Los trabajos pueden enviarse directamente a [redaccion@esmon.es](mailto: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<sup>6,7</sup>. 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.

## DESCRIPCIÓN

El hilano G-F 20 se encuentra disponible en dos presentaciones:

- **Synvisc**® (presentación de 2 ml).
- **Synvisc-One**® (presentación de 6 ml).

El Hilano G-F 20 es un fluido elaviscoso, estéril y apirógeno, que contiene polímeros de hilano A e hilano B producidos a partir de un extracto aviar altamente purificado. Los hilanos son productos derivados del hialuronato (sal sódica de ácido hialurónico), constituidos por disacáridos repetidos de N-acetilglucosamina y glucuronato sódico. El hilano A tiene un peso molecular medio de aproximadamente 6.000.000 y el hilano B es un gel hidratado. El hilano G-F 20 contiene hilano A e hilano B (8,0 mg ± 2,0 mg por ml) en solución fisiológica tamponada de cloruro sódico (pH 7,2 ± 0,3).

## CARACTERÍSTICAS

El hilano G-F 20 es biológicamente similar al hialuronato. El hialuronato es un componente del líquido sinovial responsable de su elastoviscosidad. Sin embargo, las propiedades mecánicas (elastoviscosas) del hilano G-F 20 son superiores a las del líquido sinovial y de las soluciones de hialuronato de concentración comparable. El hilano G-F 20 tiene una elasticidad (módulo de almacenamiento G') a 2,5 Hz de 111 ± 13 Pascales (Pa) y una viscosidad (módulo de pérdida G'') de 25 ± 2 Pa. Elasticidad y viscosidad del fluido sinovial de la rodilla de humanos de 18 a 27 años de edad medidas con un método comparable a 2,5 Hz son G' = 117 ± 13 Pa y G'' = 45 ± 8 Pa. La degradación de los hilanos en el organismo sigue la misma vía que el hialuronato y sus productos de degradación carecen de toxicidad.

## INDICACIONES Y MODO DE EMPLEO

El hilano G-F 20:

- Sustituye temporalmente y suplementa el líquido sinovial.
- Es eficaz en cualquier estadio de la patología articular.
- Es particularmente eficaz en pacientes que utilizan activa y regularmente la articulación afectada.
- Su efecto terapéutico se debe a la viscosuplementación, un proceso mediante el cual se restaura el estado fisiológico y reológico de los tejidos de la articulación con osteoartritis.

La viscosuplementación que se consigue mediante el tratamiento con hilano G-F 20 disminuye el dolor y las molestias, permitiendo una mayor amplitud de movimiento de la articulación. Estudios *in vitro* han demostrado que el hilano G-F 20 protege las células cartilaginosas contra ciertas lesiones físicas y químicas. **Synvisc** ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intraarticular por un médico, para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla, cadera, tobillo y hombro.

**Synvisc-One** ha sido concebido exclusivamente para la aplicación intraarticular por un médico, para el tratamiento del dolor asociado a la osteoartritis de rodilla.

## CONTRAINDICACIONES

- No deberá inyectarse hilano G-F 20 en la articulación cuando exista estasis venosa o linfática en el miembro respectivo.
- El hilano G-F 20 no deberá utilizarse en articulaciones infectadas o intensamente inflamadas ni en pacientes que sufran enfermedades o infecciones de la piel en el área de aplicación de la inyección.

## ADVERTENCIAS

- No inyectar intravascularmente.
- No inyectar en forma extraarticular o dentro de los tejidos y la cápsula sinovial. Efectos adversos, generalmente en el área de la inyección, han ocurrido después de la inyección extraarticular de **Synvisc**.
- No debe utilizarse junto a desinfectantes que contengan sales amónicas cuaternarias para la preparación de la piel ya que el hialuronato puede precipitarse en su presencia.

## PRECAUCIONES

- El hilano G-F 20 no debe utilizarse si se produce un gran exudado intraarticular antes de la inyección.
- Como en todo proceso de invasión de articulación, se recomienda al paciente evitar toda actividad física intensa después de la inyección intraarticular y continuar con las actividades habituales pasados algunos días.
- El hilano G-F 20 no ha sido probado en mujeres embarazadas ni en menores de 18 años.
- El hilano G-F 20 contiene pequeñas cantidades de proteína aviar, por lo que no se debe utilizar en pacientes con hipersensibilidad a dicha proteína.

## EFFECTOS ADVERSOS

- Efectos adversos que afectan al miembro inyectado: dolor transitorio, hinchazón y/o exudación en la articulación inyectada después de las inyecciones intraarticulares de hilano G-F 20. Tras la inyección intraarticular de **Synvisc** o **Synvisc-One** se han notificado casos de inflamación aguda, caracterizados por dolor, hinchazón, exudación y a veces calor y/o rigidez en la articulación. En el análisis del líquido sinovial se constata la existencia de líquido aséptico sin cristales. Esta reacción suele producirse en unos cuantos días como respuesta al tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides intraarticulares y/o artrocentesis. El beneficio clínico del tratamiento es evidente después de dichas reacciones.
- Los ensayos clínicos de **Synvisc/Synvisc-One** no han evidenciado ninguna infección intraarticular y son pocos los casos de los que se han informado durante el uso clínico de **Synvisc**.
- También se ha informado de reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, choque anafiláctico y angioedema. La experiencia tras su comercialización ha identificado los siguientes efectos sistémicos que aparecen rara vez con la administración de **Synvisc**: erupción cutánea, urticaria, comezón, fiebre, náuseas, dolor de cabeza, mareos, escalofríos, calambres, parestesia, edema periférico, malestar, dificultades respiratorias, enrojecimiento y tumefacción faciales.
- En ensayos clínicos controlados con **Synvisc** no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de efectos adversos sistémicos entre el grupo de pacientes que recibió **Synvisc** y el que recibió tratamientos de control.
- En ensayos clínicos controlados con **Synvisc-One** se observó que el tipo de efectos adversos ocurridos y la frecuencia con que se detectaron eran similares en el grupo de pacientes que recibió **Synvisc-One** y el grupo tratado con placebo.

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- No utilice el hilano G-F 20 si el envase está abierto o deteriorado.
- Utilice el contenido de la jeringa inmediatamente después de abrir el envase.
- Retire el líquido o exudado sinovial antes de inyectar hilano G-F 20.
- La inyección deberá realizarse a temperatura ambiente.
- Para extraer la jeringa del envase (o bandeja), sujétela por el cuerpo, sin tocar el émbolo.
- La administración debe realizarse en condiciones asepticas, teniendo especial cuidado al abrir el tapón de la punta de la jeringa.

- Gire el tapón gris antes de tirar del mismo para evitar pérdidas del producto.
- Utilice una aguja de tamaño adecuado:
- **Synvisc**, calibre 18 a 22.

Elija una aguja de longitud apropiada en función de la articulación que vaya a tratar.

- **Synvisc-One**, calibre 18 a 20
- Para asegurar un sellado hermético y prevenir pérdidas durante la administración, asegure la aguja correctamente mientras sostiene con firmeza el adaptador Luer de la jeringa.
- No apriete excesivamente ni haga palanca al fijar la aguja o al extraer su protector, ya que podría romperse la punta de la jeringa.
- Inyecte únicamente en el espacio sinovial recurriendo, si es necesario, a orientación adecuada, como la fluoroscopia, especialmente en articulaciones tales como la cadera y el hombro.
- El contenido de la jeringa es para un solo uso. Las instrucciones de dosificación recomendadas indican que debe inyectarse el volumen completo de la jeringa (2 ml para **Synvisc** y 6 ml para **Synvisc-One**).
- No reutilice la jeringa ni la aguja. La reutilización de jeringas, agujas y/o cualquier producto de una jeringa usada puede comprometer la esterilidad del producto, causar su contaminación y/o perjudicar el tratamiento.
- Cuando utilice guía fluoroscópica, puede emplear un agente de contraste iónico o no iónico. No debe utilizarse más de 1 ml de agente de contraste por cada 2 ml de hilano G-F 20.
- No reesterilice el hilano G-F 20.

## POSOLOGÍA Y DOSIS MÁXIMA RECOMENDADA

El régimen de dosis de hilano G-F 20 depende de la articulación que se esté tratando.

### Osteoartritis de rodilla:

#### Synvisc

El régimen de tratamiento recomendado consiste en una serie de tres inyecciones de 2 ml en la rodilla, con una semana de separación entre ellas. Para obtener el máximo efecto, es esencial la administración de la serie completa, es decir, las tres inyecciones. La dosis máxima recomendada es de seis inyecciones en 6 meses y con un mínimo de 4 semanas entre regímenes de tratamiento.

#### Synvisc-One

El régimen de tratamiento recomendado es una inyección de 6 ml en la rodilla, que puede repetirse a los 6 meses si los síntomas del paciente lo exigen.

### Osteoartritis de cadera / tobillo / hombro:

#### Synvisc

El régimen de tratamiento inicial recomendado es una sola inyección de 2 ml. Sin embargo, si tras esa inyección no se logra el alivio sintomático adecuado, se recomienda aplicar una segunda inyección de 2 ml. Los datos clínicos han demostrado que los pacientes se benefician de esta segunda inyección si se administra entre uno y tres meses después de la primera.

## DURACIÓN DEL EFECTO

El tratamiento con hilano G-F 20 únicamente afecta a la articulación inyectada, no produce efectos sistémicos generales.

### Synvisc

En general, se ha informado de que la duración del efecto en pacientes que responden al tratamiento es de hasta 26 semanas, si bien se han observado periodos más cortos y más largos. Sin embargo, los datos clínicos prospectivos de pacientes con osteoartritis de rodilla han demostrado que, tras aplicar una única serie de tres inyecciones de **Synvisc**, los beneficios del tratamiento se han prolongado hasta 52 semanas.

### Synvisc-One

Los datos de algunos ensayos clínicos prospectivos en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado una reducción del dolor hasta 52 semanas después de una única inyección de **Synvisc-One** además de mejoras relacionadas con la rigidez y la capacidad funcional.

Los datos clínicos de un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado una reducción estadística y clínicamente significativa del dolor en comparación con el placebo. Se trató a un total de 253 pacientes (124 recibieron **Synvisc-One** y 129 recibieron placebo). En el transcurso de 26 semanas, los pacientes que habían recibido **Synvisc-One** demostraron un cambio porcentual medio del dolor en relación con el valor inicial del 36%, mientras que los pacientes en el grupo que recibió placebo presentaron un cambio porcentual medio del dolor en relación con el valor inicial del 29%.

Otros datos clínicos prospectivos procedentes de dos estudios multicéntricos abiertos en pacientes con osteoartritis de rodilla han mostrado mejoras estadísticamente significativas en el alivio del dolor en comparación con el valor inicial hasta 52 semanas después de una única administración de **Synvisc-One**.

En el primer estudio, 394 pacientes que recibieron **Synvisc-One** demostraron un cambio estadísticamente significativo en la subpuntuación WOMAC A1 (dolor al caminar) (-28 ± 19,89 mm en una EVA de 100 mm) en relación con el valor inicial durante 26 semanas. Además, se observaron cambios estadísticamente significativos en relación con el valor inicial en las puntuaciones WOMAC A1, WOMAC A, B y C en los seis periodos de observación entre las semanas 1 y 52, lo cual demuestra mejoras en el dolor al caminar y en el dolor (WOMAC A1: -32,7 ± 19,95 mm; WOMAC A: -29,18 ± 19,155 mm), la rigidez (WOMAC B: -25,77 ± 22,047 mm) y la capacidad funcional (WOMAC C: -25,72 ± 19,449 mm) durante 52 semanas.

En el segundo estudio, 571 pacientes que recibieron **Synvisc-One** demostraron una mejora estadísticamente significativa en el dolor durante 26 semanas, según la medición mediante un cuestionario verbal del dolor (Verbal Pain Questionnaire, VPQ). La evaluación media del dolor mejoró de 3,20 en el momento inicial a 2,24 en la visita de la semana 26 y un 64,6 % de los pacientes obtuvo alivio del dolor. Los criterios de valoración secundarios mostraron una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones VPQ en todos los momentos de observación desde la semana 1 hasta la 52, con puntuaciones VPQ en descenso de 3,20 en el momento inicial a 2,26 en la visita de la semana 52. Un 61,5 % de los pacientes obtuvo alivio del dolor.

## CONTENIDO POR ml (hilano G-F 20)

1 ml de **Synvisc** contiene: hilano 8,0 mg; cloruro sódico 8,5 mg; fosfato disódico hidrogenado 0,16 mg; fosfato sódico dihidrogenado 0,04 mg; agua para inyección c.s.

## PRESENTACIÓN

El contenido de cada jeringa es estéril y apirógeno. Conservar a una temperatura de entre 2°C y 30°C. No congelar.

**Synvisc** se presenta en jeringas de vidrio de 2,25 ml, que contienen 2 ml de hilano G-F 20.

**Synvisc-One** se suministra en una jeringa de vidrio de 10 ml con 6 ml de hilano G-F 20.

## INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Antes de la inyección, informe al paciente de que **Synvisc** y **Synvisc-One** están compuestos por ácido hialurónico altamente purificado de origen aviar.



INNOVACIÓN es hilano G-F 20. INNOVACIÓN es presentar unas cualidades elastoviscosas superiores a las del líquido sinovial natural y a las soluciones de hialuronato de concentración comparable<sup>1</sup>. INNOVACIÓN es tener más de 300 publicaciones que avalan su eficacia<sup>2</sup>. INNOVACIÓN es ser el primer y único viscosuplemento que ha mostrado un alivio del dolor y mejoría de la funcionalidad de hasta 12 meses con 1 única inyección en pacientes con OA de rodilla<sup>3</sup>.

INNOVACIÓN es contar con el apoyo y la experiencia de un gran grupo como Sanofi que investiga para hallar soluciones para la salud de nuestros pacientes.







**Acceda a todos los números:**

<http://www.cartilagedisease.es>

Con la colaboración de:

