



ORIGINAL

Lesiones condrales de rodilla tratadas con trasplante de condrocitos autólogos en una matriz tridimensional: Evaluación clínica a un año de evolución

Chondral knee lesions treated with autologous chondrocyte transplant in a three-dimension matrix: Clinical assessment at one year of evolution

Vilchez Cavazos F¹, Martínez Rodríguez H G², Lara Arias J³, Cuervo Lozano C E¹, Mendoza Lemus O F¹, Álvarez Lozano E¹, Acosta Olivo C A¹

¹ Departamento de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, N.L., México. ² Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, UANL, Monterrey, N.L., México. ³ Banco de Hueso y Tejidos, Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, N.L., México

Resumen

Objetivos: evaluar la evolución clínica de pacientes tratados con Implante de Condrocitos Autólogos (ICA) en una matriz tridimensional, creada en nuestro Banco de Hueso y Tejidos.

Pacientes y metodología: 22 pacientes, 15 fueron evaluados a un año de la cirugía, 6 hombres y 9 mujeres, con una media de edad de 42 años. Siete fueron rodillas izquierdas y ocho derechas y la localización fue en nueve casos en el cóndilo lateral, cuatro en el cóndilo medial, uno en la rótula y otro en ambos cóndilos. Se obtuvieron artroscópicamente condrocitos autólogos que, una vez procesados, se colocaron en la matriz (Condrograft®).

Resultados: con el WOMAC antes de la cirugía se obtuvo un promedio de 56,4, y de 16,2 después de la cirugía (<0,002) y con el de Oxford el promedio fue de 18,8. El promedio de la valoración con el KOOS fue de 83,6. Los hombres presentaron una media de 88,1 mientras que las mujeres de 80,5. Los pacientes con lesión en el cóndilo lateral presentaron una media de 86,7 puntos, y los afectados del cóndilo medial 88,2.

Conclusión: el ICA en una matriz tridimensional es efectiva para el tratamiento de pacientes con lesiones osteocondrales, al menos, a corto plazo.

Palabras clave:

Cartílago, MACI, trasplante condrocitos, rodilla.

Abstract

Objective: To establish clinical outcome in patients treated with an autologous chondrocyte implant (ACI) in a three-dimension matrix created at our Bone and Tissue Bank.

Patients and methods: Twenty-two patients were operated, 15 of whom were evaluated at one year of surgery. The patients included 6 men and 9 women with a mean age of 42 years. Seven were left knees and eight right and in nine cases the location was the lateral acetabulum, in four the medial acetabulum, in one the patella, and the other in both acetabula. Autologous chondrocytes were obtained by arthroscopy that, once processed, were placed in the matrix (Condrograft®).

Results: With the WOMAC prior to surgery, an average of 56.4 and 16.2 was obtained after surgery (<0.002). With Oxford, the average was 18.8. The average assessment with KOOS was 83.6. Men had a mean of 88.1, while women had 80.5. Patients with lesion in the lateral acetabulum had a mean of 86.7 points and those with the medial acetabulum affected 88.2.

Conclusion: The ACI in a three-dimension matrix is effective for treating patients with osteochondral lesions, at least in the short term.

Key words:

Cartilage, MACI, chondrocyte transplant, knee.

Correspondencia

C. A. Acosta Olivo y E. Álvarez Lozano
Avenida Madero y Gonzalitos, Hospital Universitario Dr. José E. González
Dpto. de Ortopedia y Traumatología, 4º Piso, Monterrey, N.L., México
dr.carlosacosta@me.com
dedaloz@bancodehueso.org



Introducción

Las lesiones del cartílago articular son una patologías complejas de resolver, debido a la pobre capacidad de reparación del mismo, que produce tejido cicatrizal con características histológicas y biomecánicas inferiores a las del cartílago original. Esto trae consigo fallos en las articulaciones lesionadas que pueden ser precursoras de artrosis [1]. Se han propuesto diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento de las lesiones del cartílago articular, como las microfracturas, mosaicoplastia e injertos osteocondrales, con buenos resultados [2-6]. En 1994 se publicó la técnica de trasplante de condrocitos autólogos como un método eficaz para la reparación de los defectos condrales en la articulación de la rodilla. La técnica original requería la inyección de células en el defecto condral cubiertas por periostio que, por su potencial condrogénico, permitían el desarrollo de un tejido de reparación con características histológicas similares al cartílago hialino [2][7][8]. Esta técnica requiere más tiempo de cirugía, además tiene riesgos de complicaciones frecuentes como como la hipertrofia de la membrana de periostio o la delaminación [6][8-11].

Actualmente en nuestro Banco de Huesos y Tejidos tratamos de mejorar el método de implante de condrocitos autólogos (ICA), mediante una técnica en la cual las células, en lugar de ser introducidos al defecto articular en una forma líquida, son implantadas en una matriz tridimensional de colágeno semisólida, simplificando la técnica: requiere menor tiempo quirúrgico, evita la membrana de periostio y rellena por completo la totalidad de la lesión.

Material y metodología

Se analizaron 22 pacientes intervenidos con un ICA, cuyas células fueron cultivadas en nuestro Banco de Hueso y Tejidos, entre enero 2005 y septiembre 2007.

Los criterios de inclusión fueron: defectos condrales demostrados por RM y artroscopia, con lesiones entre 1,5 y 8 cm², ausencia de inestabilidad de rodilla tanto anteroposte-

rior como lateral, y ausencia de lesiones en espejo. Los criterios de exclusión fueron: pacientes sometidos a cirugía previa en el área lesionada, procedimientos previos para el tratamiento de lesiones condrales, pacientes con artrosis de dos o más compartimentos y pacientes que no aceptarán la técnica y evaluación propuesta. Los pacientes que no completaron su evaluación o que fueron perdidos en el seguimiento fueron eliminados. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado aceptando participar en nuestro estudio.

Fueron excluidos siete pacientes: tres fueron implantados en el astrágalo, y los cuatro restantes no respondieron o no accedieron a las entrevistas. El resto, 15 pacientes, fueron 6 hombres y 9 mujeres, con una media de edad de 42 años, con un rango entre 29 y 54 años. En cuanto al lado de lesión siete fueron en rodillas izquierdas y ocho en la derecha y la localización de la lesión fue en nueve casos en el cóndilo lateral, cuatro en el cóndilo medial, uno en la rótula y otro en ambos cóndilos (Tabla 1).

Los pacientes fueron sometidos a cirugía artroscópica para obtención de la biopsia de condrocitos autólogos y posteriormente las células fueron procesadas mediante la técnica estándar [12]. Cuando la cantidad celular se consideró suficiente se colocaron en la matriz tridimensional (Candrograft®) y se realizó la implantación mediante una mínima artrotomía, lateral o medial, según la localización de la lesión. La matriz se fijó mediante suturas transóseas. El procedimiento fue realizado con manguito de isquemia colocado en el tercio superior del muslo.

El protocolo postoperatorio inmediato fue semejante para todos los pacientes, siendo dados de alta dos días después de la cirugía y se indicó la descarga durante 4 semanas. Una vez finalizado éste período comenzaron el protocolo de rehabilitación establecido. Según este criterio a los pacientes se les permitió avanzar a libre demanda, según su evolución.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante la escala de valoración WOMAC, antes y después de la cirugía; la escala

Tabla 1. Pacientes según género y valoración

	Hombres X (rango)	Mujeres X (rango)	Promedio (rango)
Número de pacientes	6	9	
Edad	43,1 (38 - 53)	42,1 (29 - 54)	42,5 (29 - 54)
WOMAC previo a cirugía	52,5 (28 - 81)	59 (22 - 96)	56,4 (22 - 96)
WOMAC posterior a cirugía	11,1 (5 - 23)	19,7 (2 - 74)	16,2 (2 - 74)
KOOS	88,1 (79 - 95)	80,5 (41 - 92)	83,6 (41 - 95)
Oxford	16,8 (14 - 19)	20,1 (15 - 31)	18,8 (14 - 31)



de Oxford y el KOOS (Score Knee Injury and Osteoarthritis Outcome) posterior a la cirugía. La valoración fue llevada a cabo en cada paciente a un año de la cirugía. El WOMAC evaluó el efecto del tratamiento en los pacientes con artrosis de rodilla, pero no la función, la capacidad de realizar deporte y la calidad de vida. Mientras que el KOOS –una extensión del WOMAC–, que permitió la valoración de pacientes jóvenes con lesión de rodilla a corto y largo plazo, está dividido en cinco subescalas: Dolor, Otros síntomas, Actividades de vida diaria, Función recreacional y deportiva, y Calidad de vida. La escala de Oxford consiste en 12 preguntas y evaluó la necesidad de tratamiento posterior [13-17]

Nuestro estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital, de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Realizamos la prueba de Wilcoxon y la prueba de signos, para datos pareados con una confianza del 95%. Analizamos el WOMAC antes y después de la cirugía, además comparamos el lado afecto, así como las diferencias entre sexos. La significación fue de $p < 0,05$. Usamos el programa estadístico STATA-IC-10 para nuestro análisis.

Resultados

EL WOMAC previo a la cirugía fue de 56,4 puntos (22-96); por sexos encontramos en los hombres una puntuación de 52,5 (rango: 28-81) y en las mujeres de 59 (rango: 22-96). En cuanto al lado afectado, los pacientes con afectación del lado izquierdo mostraron una puntuación previa a la cirugía de 59,8 (28-96), mientras que los del lado derecho fueron de 51,5 (22-87); según la localización de la lesión los pacientes afectados en cóndilo lateral presentaron un promedio de 46,2 (22-87), en tanto que los afectados del cóndilo medial fue de 69,2 (51-96). El paciente con una lesión en ambos cóndilos obtuvo una valoración de 72, mientras que el paciente con lesión en rótula presentó un valor de 81.

El WOMAC posterior a la cirugía fue mejor en todos los pacientes, menos en dos de ellos, posterior a la cirugía, con un promedio de 16,2 (2-74). Por sexos encontramos que el promedio en hombres fue de 11,1 (5-23) y en las mujeres de 19,7 (2-74). Los pacientes afectados en el lado izquierdo presentaron un promedio de 18,4 (2-74) y en el lado derecho fue de 15,1 (4-37). Por localización de la lesión, los afectados del cóndilo lateral mejoraron hasta 12,1 (4-37) mientras que los lesionados del cóndilo medial presentaron una media de 9,75 (2-14). El paciente con una lesión bicompartimental empeoró su puntuación después de la cirugía que fue de 74; en tanto que el paciente con afección de la rótula, mejoró su valoración a 23.

Encontramos diferencia significativa con la puntuación

obtenida con la escala WOMAC antes (56,4) y después (16,3) de la cirugía ($p < 0,002$); tanto en hombres ($p < 0,0001$) como en mujeres ($p < 0,0033$) y, también mejoraron las lesiones tratadas localizadas en el lado derecho ($p < 0,0002$) como en el izquierdo ($p < 0,0025$) (Tabla 2).

Con la escala de Oxford los pacientes presentaron un promedio de 18,8 (14-31) que indicaba una función articular satisfactoria. El promedio fue en los hombres de 16,8 (14-19) mientras que en las mujeres alcanzó 20,1 (15-31). Los pacientes con lesiones del lado izquierdo presentaron un promedio de 18,5 (14-31) y las del lado derecho de 19 (15-28). En general, en todos los grupos de pacientes obtuvieron por debajo de 20 puntos. Los pacientes afectados del cóndilo lateral consiguieron una valoración media de 17,5 (14-28) puntos y cuando afectaba al medial 18,5 (17-19) puntos. El paciente con lesión de ambos cóndilos mostró una valoración de 31, correspondiente a un grado de artrosis moderada grave, en tanto que el paciente con afección de la rótula tuvo 19 puntos.

El promedio de la valoración con el KOOS fue de 83,6 (41-95). Los hombres presentaron una media de 88,1 (79-95) mientras que las mujeres de 80,5 (41-92). El lado izquierdo presentó una media de 82,4 (41-95) y el lado derecho de 83,9 (67-92). Los pacientes con lesión en el cóndilo lateral presentaron una media de 86,7 (67-95) puntos, y los afectados del cóndilo medial 88,2 (85,1-92,2). El paciente con afección de ambos cóndilos alcanzó la puntuación de 41,07, en tanto que el paciente con afección de la rótula obtuvo 79,16.

Discusión

El tratamiento de las lesiones condrales con membranas bicapa de colágeno o con cubiertas de colágeno tipo I/III de porcino han demostrado los mismos resultados [18], también se han analizado otras alternativas como las membranas reabsorbibles tipo Chondro-Gide®, una membrana de colágeno tipo I/II con resultados clínicos prometedores [19][20]. Además de los buenos resultados obtenidos a corto y medio plazo con una matriz de polímero biodegradable basado en hialuronano (HYAFF-11®) [21]. Nuestra matriz tridimensional es igual de efectiva que los implantes utilizados ya que creamos un ambiente semisólido, que permite a las células un mejor anclaje y un mantenimiento adecuado en el lugar de la lesión.

Elegimos los *scores* de Oxford, WOMAC y KOOS, porque valoran el desarrollo de la artrosis y han demostrado su fiabilidad en la valoración y evaluación de éstos pacientes; el KOOS es una extensión del Western Ontario y el índice de artrosis, de la Universidad McMaster (WOMAC) [13] y



Tabla 2. Evolución según localización de la lesión

	Edad X (rango)	WOMAC antes X (rango)	WOMAC después X (rango)	KOOS X (rango)	Oxford X (rango)
Cóndilo medial	42,2 (29 - 53)	46,2 (22 - 87)	12,1 (4 - 37)	86,7 (67 - 95)	17,5 (14 - 28)
Cóndilo lateral	41,5 (29 - 56)	69,2 (51 - 96)	9,7 (2 - 14)	88,2 (85 - 92)	18,5 (17 - 19)
Ambos condilos *	54	72	74	41	31
Rótula *	38	81	23	79	19

* En ambos casos, se muestran datos de un solo paciente.

resulta el instrumento de evaluación más común para valorar los efectos del tratamiento en pacientes con artrosis [14][15]. El KOOS tiene ventajas sobre el WOMAC, pues presenta una subescala de función deportiva y recreación, así como la de calidad de vida; debido a que los pacientes con artrosis sometidos a tratamiento, manifiestan una importante mejoría en dichos parámetros [14].

Al año de evaluación encontramos una mejoría importante de la sintomatología pues el WOMAC pasó de 56,4 puntos a 16,2 puntos; Bentley et al [22] compararon la mosaicoplastia y el implante de condrocitos autólogos viendo, con la escala de valoración de Cincinatti y el baremo de Stanmore, un 88% de buenos y excelentes resultados en pacientes con ICA y tan sólo un 69% en pacientes con mosaicoplastia al año de su valoración.

Mithoefer et al [23] realizaron un estudio en jugadores de fútbol a quienes les realizaron ICA, y tuvieron 72% de buenos a excelentes resultados, medidos con la escala de actividad de Tegner, además el 33% de sus pacientes regresaron a la misma actividad deportiva previa a la intervención.

Nuestros resultados con la escala de Oxford fue de 18,8 puntos lo que se considera dentro de los límites de normalidad, sin datos de artrosis, mientras que el KOOS fue de 83,6 puntos que sitúa a nuestros pacientes en una muy aceptable función al año de la intervención.

Krishnan et al [24] encontraron en pacientes, afectados de osteocondritis disecante, tratados con ICA, recubiertos por una membrana de colágeno una mejoría, con la escala de Cincinatti, de 46,1 a 68,4, con buenos a excelentes resultados en el 82% de los pacientes con inicio juvenil de la patología, porcentaje que disminuyó al 44% en aquellos casos donde la enfermedad se inició en adultos. Bartlett et al [18] en un estudio preliminar, valoraron la implantación de condrocitos con una membrana bicapa de colágeno doble, modificando la técnica original de *sandwich*, evitando el uso

de periostio. Todos los pacientes mejoraron a los 6 meses y aún más al año. Se encontraron dentro de la escala bueno a excelente desde los 6 meses postoperatorios. Por su parte, Wood et al [25] encontraron un total de 497 efectos adversos, en 294 pacientes, tratados con Carticel®; el 96% de los cuales acontecieron en los cóndilos femorales; el efecto más reflejado fue el fallo del injerto, en el 25% de los casos, la delaminación en el 22% y la hipertrofia del implante en el 18%. Registraron, además, 18 infecciones, siete de tejidos blandos y once articulares.

Dentro de las debilidades del estudio, es necesario realizar una valoración con más tiempo de evolución, complementar con estudios de imagen con RNM, además de realizar un *second-look* artroscópico, siempre que sea posible, para valorar la integración de la membrana. En base a los resultados obtenidos creemos tener una buena modalidad de tratamiento, y a pesar de ser un procedimiento costoso económicamente, representa una buena opción de tratamiento, que podríamos ver reflejada, a futuro, en una disminución en los reemplazos totales de rodilla, así como una disminución en los tiempos de baja laboral de los pacientes. ■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg (Am)* 1982; 64-A:460-6.
2. Blevins FT, Steadman JR, Rodrigo JJ, Silliman J. Treatment of articular cartilage defects in athletes: an analysis of functional outcome and lesion appearance. *Orthopedics* 1998; 21:761-8.
3. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Sjogren-Jansson E, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Eng J Med* 1994; 331:889-95.



4. Chu CR, Convery FR, Akeson WH, Meyers M, Amiel D. Articular cartilage transplantation: clinical results in the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 360:159-68.
5. Mandelbaum BR, Browne JE, Fu F, Micheli L, Mosely J Jr, Erggelet C, et al. Articular cartilage lesions of the knee. *Am J Sport Med* 1998; 26:853-61.
6. Minas T. The role of cartilage repair techniques, including chondrocyte transplantation, in focal chondral knee damages. *AAOS, Instr Course Lect* 1999; 48:629-43.
7. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: Results at two to ten years. *J Bone Joint Surg (Am)* 2003; 85:17-24.
8. O'Driscoll SW, Fitzsimmons JS. The role of periosteum in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 391(suppl1):190-7.
9. Minas T, Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med* 1999; 18:13-44.
10. Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C, Fu F, Mandelbaum BR, Mosely J Jr, et al. Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicentre experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med* 2001; 11:223-8.
11. Ueno T, Kagawa T, Mizukawa N, Nakamura H, Sugahara T, Yamamoto T. Cellular origin of endochondral ossification from grafted periosteum. *Anat Rec* 2001; 264:348-57.
12. Jones DG, Peterson L. Autologous Chondrocyte Implantation. *J Bone Joint Surg (Am)* 2006; 88-A:2501-20.
13. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1998; 15:1833-40.
14. Roos E, Toksvig-Larsen S. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) - validation and comparison to the WOMAC in total knee replacement. *Health Qual Life Outcomes* 2003, 1:17.
15. Roos E, Lohmander S. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes* 2003, 1:64.
16. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P, et al. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol* 1997, 24:799-802.
17. Brazier JE, Harper R, Munro J, Walters SJ, Snaith ML. Generic and condition-specific outcome measures for people with osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999, 38:870-7.
18. Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RWJ, Flanagan AM, Briggs TWR, et al. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg (Br)* 2005; 87-B:640-5.
19. Behrens P, Ehlers EM, Kochermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plotz W. New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autologous chondrocyte implantation. *MMW Fortschr Med* 1999; 141:49-51.
20. Russlies M, Behrens P, Wunsch L, Gille J, Ehlers EM. A cell-seeded biocomposite for cartilage repair. *Ann Anat* 2002; 184:317-23.
21. Grigolo B, Lisignoli G, Piacentini A, Fiorini M, Gobbi P, Mazzotti G, et al. Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluronan-based biomaterial (HYAff 11): molecular, immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Biomaterials* 2002; 23:1187-95.
22. Bentley G, Biant LC, Carrington RWJ, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg (Br)* 2003; 85-B:223-30.
23. Mithöfer K, Peterson L, Mandelbaum B, Minas T. Articular cartilage repair in soccer players with autologous chondrocyte transplantation. Functional outcome and return to competition. *Am J Sport Med* 2005; 33:1-8.
24. Krishnan SP, Skinner JA, Carrington RWJ, Flanagan AM, Briggs TWR, Bentley G. Collagen-covered autologous chondrocyte implantation for osteochondritis dissecans of the knee. *J Bone Joint Surg (Br)* 2006; 88-B:203-5.
25. Wood J, Malek M, Frassica F, Polder J, Mohan A, Bloom E, et al. Autologous cultured chondrocytes: adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *J Bone Joint Surg (Am)* 2006; 88-A:503-7.

Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.