

CAPÍTULO 3 - CARTÍLAGO Y MEMBRANA SINOVIAL PRINCIPIOS Y TÉCNICAS DE REPARACIÓN

Autores: Manuel Segura Trepichio y Nùria Cardona Vives.
Coordinador: Alfredo Aguirre Pastor
Hospital General Universitario de Elche (Alicante)

1.- INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es repasar los aspectos básicos de la morfología y función del cartílago articular, los tipos de lesiones que pueden afectar al cartílago y las indicaciones y resultados de las diferentes técnicas y procedimientos para la autoreparación o sustitución biológica del cartílago articular.

El cartílago articular es un tejido altamente especializado que presenta una elevada tendencia a desarrollar cambios degenerativos, con el inconveniente añadido de que el organismo humano carece de la capacidad de reparar por completo las lesiones que afectan al mismo.

Este tejido puede sufrir diversos grados de lesiones pasando por lesiones microscópicas, fracturas condrales, fracturas osteocondrales, degeneración y colapso secundario a osteocondritis disecante o necrosis avascular, o degeneración difusa en el contexto de artrosis o artritis reumatoide.

Aunque la artroplastia de sustitución articular constituye una alternativa excelente para pacientes de edad avanzada con afectación de la mayor parte de la superficie articular, existe un enorme interés por el desarrollo y aplicación de tratamientos que permitan la reparación del tejido cartilaginoso en pacientes jóvenes con lesiones más localizadas. Las dos principales estrategias empleadas en estos casos incluyen estimular la reparación cartilaginosa por parte del organismo o implantar tejido condral en las zonas de defecto. El desarrollo de implantes metálicos para la sustitución de zonas limitadas de la superficie articular y de artroplastias unicompartimentales y patelofemorales ofrecen una alternativa (en términos de dolor y función) para pacientes cuyos cambios articulares son demasiado avanzados como para considerar técnicas de reparación condral pero que no son candidatos para una artroplastia total, por motivos de edad y extensión de la degeneración articular.

El desarrollo de técnicas eficaces para la reparación del cartílago articular resulta por tanto, enormemente atractivo.

2.- ESTRUCTURA (Figura 1)

El cartílago hialino articular es un tejido elástico aneural y avascular que recubre los extremos articulares de los huesos. Entre sus funciones principales están la reducción de la fricción, transferir y distribuir las cargas durante el movimiento y ofrecer una superficie articular lubricada.

El cartílago posee una baja densidad celular, sólo un 3-10% de su volumen está ocupado por condrocitos. El condrocito es una célula altamente diferenciada y especializada que deriva de células mesenquimales, con vida media muy larga pero con limitada capacidad de proliferación. Su tamaño y forma varían según las diferentes zonas del cartílago y una de sus principales cualidades es el ser capaz de vivir con tensiones muy bajas de oxígeno. No tienen contacto entre sí, ni están vinculados con el exterior por lo que se nutren

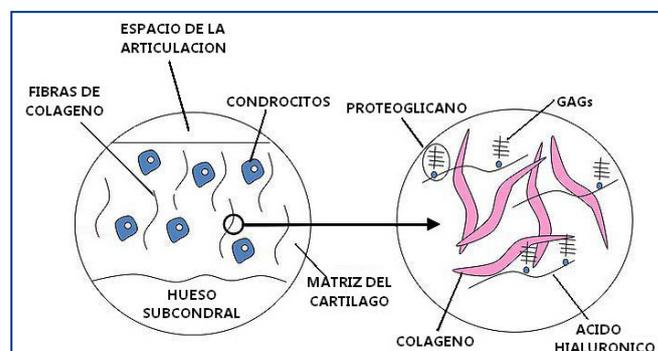


Figura 1. Esquema de composición de cartílago articular

con el líquido sinovial circundante por un mecanismo de difusión que se realiza durante la carga articular.

La matriz extracelular donde se encuentran los condrocitos, presenta diferencias según las localizaciones anatómicas y también en diferentes zonas de una misma superficie articular. Consta de dos componentes, el fluido tisular y una red de macromoléculas estructurales, como el colágeno tipo II y los proteoglicanos que dan forma y estabilidad al tejido.

3.- LESIONES TRAUMÁTICAS DEL CARTÍLAGO

Se distinguen tres tipos de lesiones:

- **Daño microscópico:** Puede ser causado por un único y leve impacto o por reiteración de impactos mínimos. Se produce un daño microscópico de los condrocitos y de la matriz extracelular. No se puede diagnosticar en la práctica clínica.
- **Fracturas o fisuras condrales:** Producidas por traumatismos de mayor energía. Se afecta macroscópicamente el cartílago en forma de fisura o fragmento libre condral.
- **Fracturas osteocondrales:** Se produce la alteración condral con penetración hasta el hueso subcondral.

4.- RESPUESTA DEL CARTÍLAGO A LA LESIÓN

Teniendo en cuenta que el cartílago es avascular, las lesiones que lo rompen sin extensión al hueso subcondral tienen un potencial de reparación muy limitado. Los condrocitos responden proliferando y aumentando la síntesis de macromoléculas de la matriz. Sin embargo, es una respuesta poco duradera y no rellena el defecto tisular, quedando éste de forma permanente. Si el defecto es lo suficientemente grande e implica a una parte fundamental de la superficie articular, la función mecánica puede

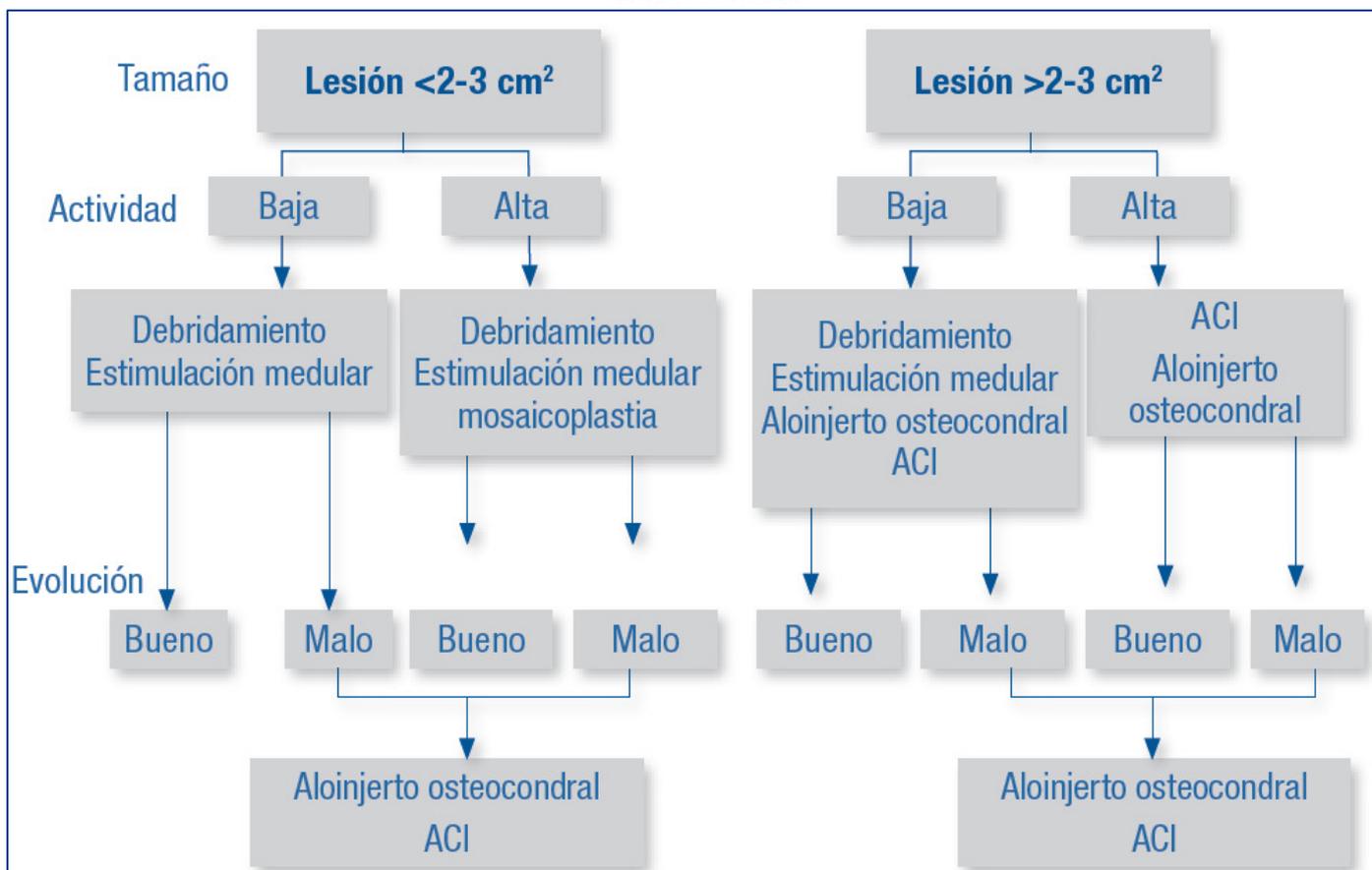


Figura 2. Algoritmo y tratamiento de las lesiones osteocondrales (Cole BJ, Lee SJ. Complex knee reconstruction: articular cartilage treatment options. Arthroscopy 2003 Dec 19 Suppl 1:1-10).

alterarse y aumenta el riesgo de degeneración articular.

Las lesiones que se extienden al hueso subcondral producen hemorragia, coágulos de fibrina y respuesta inflamatoria. Las plaquetas y la matriz del hueso lesionado liberan mediadores vasoactivos y citocinas, como el factor beta transformador del crecimiento y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Estimulan la angiogénesis y la migración de células mesenquimales indiferenciadas. En unas dos semanas algunas de estas células toman la forma de los condrocitos y empiezan a sintetizar matriz con colágeno tipo II y una concentración relativamente alta de proteoglicanos. A las 6 u 8 semanas de la lesión el tejido de reparación contiene muchas células de tipo condrocítico en una matriz de colágeno y proteoglicanos. No tiene una composición ni una estructura tan elaborada como la del cartílago articular normal, se encuentra entre la estructura del cartílago hialino y la del fibrocartílago.

5.- CLÍNICA

El tejido cartilaginoso no posee terminaciones nerviosas estando el dolor asociado con las lesiones de los tejidos cercanos, como el hueso subcondral, la inflamación del tejido sinovial o la inestabilidad de los ligamentos y la cápsula articular.

6.- CLASIFICACIONES

La clasificación de Outerbridge desarrollada inicialmente para la valoración de la condromalacia patelar, puede ser útil para cualquier otro tipo de lesión ya que describe su

forma y su extensión.

- Cartílago normal.
- Reblandecimiento e inflamación del cartílago.
- Fragmentación y fibrilación del cartílago en un área de 1,25 cm de diámetro.
- Fragmentación y fibrilación en un área mayor de 1,25 cm de diámetro.
- Gran erosión con exposición de hueso subcondral.

7.- TRATAMIENTO (Figura 2)

No solo debemos centrarnos en el tratamiento de la lesión condral, si no en la situación que ha provocado dicha lesión, por ejemplo, los pacientes con una alineación en varo excesivo de la rodilla y defectos condrales que afecten al cóndilo femoral medial pueden beneficiarse de una osteotomía valguizante de rodilla en combinación con la técnica seleccionada para la reparación del defecto condral en sí.

7.1. Tratamiento Médico

Como medicación sintomática de acción rápida podemos usar AINEs, analgésicos y corticoides intraarticulares.

El condroitín sulfato, sulfato de glucosamina, ácido hialurónico (500-730 kDa) y diacereína pueden ser catalogados según diversos autores como medicación sintomática lenta (SYSADOA) o como modificadores de la enfermedad (S/DMOAD) (1).

7.2. Tratamiento Quirúrgico

7.2.1. Abrasión y perforaciones

Las técnicas de estimulación de la médula ósea, tales como la microfractura y la perforación, realizan múltiples aberturas en el hueso subcondral para reclutar células madre mesenquimales de la médula ósea subyacente. Esto produce la aparición de tejido de reparación fibrocartilaginoso en el sitio del defecto. Este tejido tiene características biológicas y mecánicas diferentes al cartílago hialino y puede degenerar a largo plazo. Los resultados clínicos de este tipo de tratamiento son impredecibles, parte de la mejoría inicialmente experimentada por muchos pacientes probablemente se debe a la resección de fragmentos de cartílago inestables, extracción de cuerpos libres, extracción de líquido sinovial cargado de factores mediadores de la inflamación.

La técnica quirúrgica de forma resumida sería la siguiente (Figura 3):

- Localizar la lesión.
- Limpiar de los tejidos inestables y delimitar la pared estable vertical.
- Perforar el hueso subcondral manualmente con punzón (no usar motor para evitar la abrasión y quemadura que produce el elemento mecánico).
- Agujeros separados 3-4 mm. Profundidad de 2-4 mm.
- Comprobar el sangrado de las microfracturas.

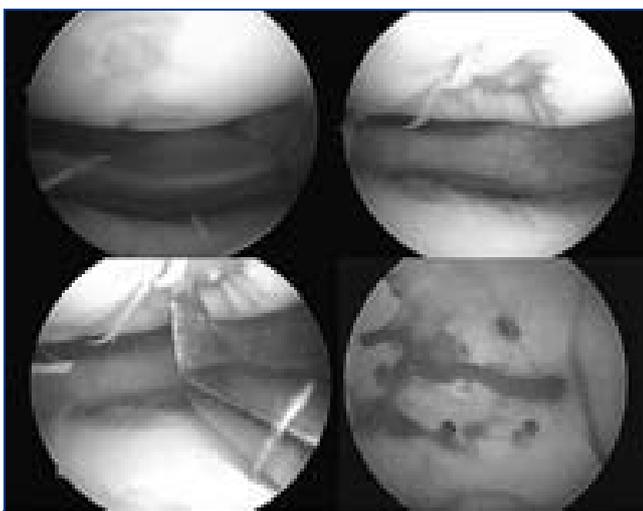


Figura 3. Perforaciones: 1° Localizar la lesión, 2° Limpieza de los tejidos inestables y delimitar pared estable vertical, 3° Perforar el hueso subcondral y 4° Comprobar el sangrado de las microfracturas.

7.2.2. Injertos periósticos

La capa profunda del periostio humano contiene abundantes células mesenquimales pluripotenciales. El objetivo de esta técnica es cubrir el defecto osteocondral con una lámina de periostio de forma que la capa de células

mesenquimales, una vez situadas en el defecto, se diferencie en sentido condral y genere cartílago hialino. Estudios realizados en animales de experimentación demuestran que este procedimiento conduce a la formación de un tejido de reparación que presenta características macro y microscópicas similares a las del cartílago hialino articular. Los resultados clínicos de esta técnica varían de forma considerable entre individuos, y los resultados parecen ser mejores en los pacientes más jóvenes (2).

7.2.3. Implante de condrocitos autólogos (ICA) o células mesenquimales

Ésta es una de las técnicas que más interés ha suscitado recientemente en el campo de la cirugía ortopédica. Consiste en extraer condrocitos o células mesenquimales de una región sana de la articulación, ampliar su número mediante cultivo en laboratorio durante unas 4 semanas aproximadamente, e implantar las células cultivadas en la zona de defecto. Existen series clínicas que publican mejoría en los resultados funcionales y radiológicos con más de 6 años de seguimiento (2). Además, biopsias tomadas de pacientes tratados mediante esta técnica han mostrado tejido similar al cartílago hialino articular. Sin embargo, no existe una evidencia clara que demuestre la superioridad del tratamiento con ICA respecto a otras técnicas. En este sentido, en una revisión sistemática publicada por Harris et al (2010) (3) encontró que cuando se comparó el resultado del ICA respecto a microperforaciones, de los 7 estudios incluidos en la revisión, 3 estudios mostraron mejores resultados clínicos con ICA, 3 estudios no detectaron diferencias entre los dos tratamientos, y un estudio obtuvo mejores resultados clínicos con las microperforaciones. Comparado con el autoinjerto osteocondral (Mosaicoplastia) tampoco existe una clara evidencia que demuestre la superioridad del ICA, en este sentido, el ICA proporcionó peores resultados en la serie de Horas et al(18), y mejores resultados en la serie de Bentley et al (4).

El único factor que se ha asociado a mejores resultados tras un ICA, respecto a mosaicoplastia es un defecto de cartílago articular >4 cm² ya que en estos defectos, en el caso de la mosaicoplastia, se debería de sacrificar una gran cantidad de cartílago sano de la zona donante.

Las técnicas más usadas son el ICA cubierto por membrana de periostio del propio paciente, y el ICA sobre membrana de colágeno artificial (ICAM). A grandes rasgos la técnica quirúrgica sería la siguiente (Figura 4):

1° tiempo (Artroscópico):

- Preparación del lecho hasta conseguir una pared vertical.
- Medición del tamaño de la lesión definitiva para que el laboratorio nos envíe suficiente cantidad de cultivo.
- Extracción de material cartilaginoso de zona de no carga para cultivo celular.

2° Tiempo (Artrotomía):

- Preparamos el lecho y objetivamos la profundidad de la úlcera.
- Mediremos la misma y sacaremos plantilla para obtención de periostio.
- Una vez bien cerrado y suturado el periostio lo sellamos (con Tisucol®) e introducimos el cultivo de condrocitos.

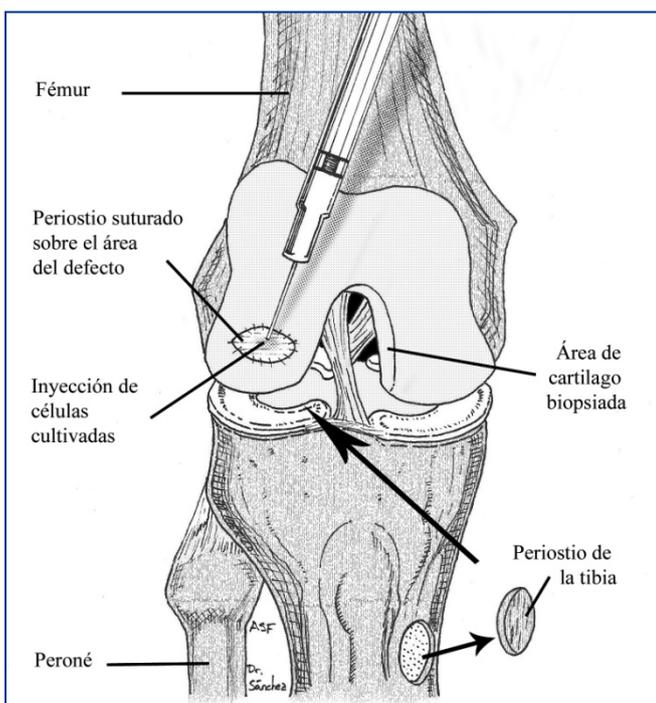


Figura 4. ICA (Implante de condrocitos autólogo)

En el caso del ICAM el cultivo de los condrocitos se realiza directamente sobre una membrana artificial que no es necesario suturar al cartilago de alrededor. Las ventajas de esta técnica son: la reducción del tiempo quirúrgico y la posibilidad de utilización de técnica artroscópica. Existen numerosas membranas de soporte para cultivo de condrocitos en estudio.

7.2.4. Factores de crecimiento y plasma rico en plaquetas (PRP)

Estudios realizados en animales de experimentación han demostrado que determinados factores como por ejemplo la proteína morfogenética 2 recombinante humana [rhBMP-2] y el factor transformador de fibroblastos beta [TGF- β] promueven el relleno de defectos condrales. Estos factores de crecimiento parecen actuar directamente sobre los condroblastos mediante receptores de superficie denominados integrinas e indirectamente mediante modificaciones de la matriz extracelular (5).

Infiltración con plasma rico en plaquetas (PRP): Una manera de obtener factores de crecimiento autólogos, es de las plaquetas del propio paciente. Las plaquetas contienen una abundante concentración de factores de crecimiento. Entre los más destacados encontramos el Factor de crecimiento plaquetario, el factor de crecimiento vascular endotelial y el el factor transformador de fibroblastos beta [TGF- β]. La concentración ideal del PRP debería contener una cantidad de plaquetas de 6 a 8 veces superior a la cantidad encontrada en plasma. Para conseguirlo, disponemos de varios kits de centrifugado para obtener una muestra con una elevada concentración de plaquetas que una vez activadas segregarían una concentración hiperfisiológica de factores de crecimiento autólogos en el lugar de la infiltración.

Un reciente ensayo clínico publicado por Filardo et al (2012)(6)comparó pacientes afectados de artrosis de rodilla (con un grado radiológico Kellgren-Lawrence 1, 2 o 3), a los

que se dividió en 2 grupos. Un grupo recibió infiltración con PRP y otro grupo recibió infiltración con ácido hialurónico. Ambos grupos mostraron mejoras significativas en la evaluación funcional y del dolor de rodilla, pero no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos. No se han descrito efectos adversos en la literatura.

7.2.5 Autoinjerto osteocondral(Mosaicoplastia).Figura 5



Figura 5. Autoinjerto osteocondral (mosaicoplastia) abierta en la tróclea femoral. Imagen cedida por el Prof. Dr. Imre Szerb.

Esta técnica consiste en trasplantar múltiples injertos osteocondrales cilíndricos de pequeño tamaño procedentes de regiones de la articulación no sometidas a carga e insertarlas en defectos localizados en zonas de carga. Este procedimiento se ha realizado sobre todo en la rodilla, donde generalmente los cilindros se obtienen de la zona más proximal de la tróclea femoral. Permite trasplantar compuestos osteocondrales autólogos en una única intervención sin necesidad de utilizar técnicas de cultivo. El principal inconveniente de esta técnica es que crea defectos osteocondrales en la zona donante y por lo tanto no permite la obtención de suficiente material para cubrir defectos de mayor tamaño. Se considera indicada para defectos de entre 1 y 4 cm². La mosaicoplastia consigue la supervivencia de cartilago hialino trasplantado de forma consistente, los cilindros trasplantados se unen a la base ósea del defecto y se integran con el cartilago local circundante.

Como se comenta en el apartado del implante de condorcitos autólogos (ICA), los estudios que comparan la mosaicoplastia con el ICA no dejan clara la superioridad de una técnica respecto a la otra.

Por otra parte cuando se ha comparado la mosaicoplastia frente a las microperforaciones en pacientes jóvenes con defectos condrales femorales. Los resultados no han demostrado diferencia significativa entre ambos tratamientos (7).

7.2.6. Aloinjerto osteocondral

El trasplante de aloinjerto osteocondral representa una alternativa atractiva porque permite cubrir defectos relativamente grandes con tejido cartilaginoso maduro en una sola intervención y sin necesidad de generar morbilidad en la zona donante. El cartilago es un tejido idóneo para trasplante, ya que es aneural, y relativamente avascular,

nutriéndose fundamentalmente del líquido sinovial. Los condrocitos se ven protegidos del sistema inmune por la matriz circundante, lo que les permite sobrevivir durante años sin necesidad de inmunosupresión. Los principales inconvenientes son la necesidad de esperar a realizar la cirugía hasta que exista tejido donante disponible y el riesgo de transmisión de enfermedades infectocontagiosas. Se han publicado resultados clínicos satisfactorios en aproximadamente el 80 por ciento de los pacientes que reciben autoinjertos osteocondrales frescos (8).

7.2.7. Implantes de cartilago

La producción de cartilago mediante ingeniería tisular ofrece nuevos enfoques para las necesidades clínicas relacionadas con la reparación articular.

Se han sintetizado una variedad de materiales con los que han obtenido algunos éxitos en la reparación de defectos condrales en modelos animales. Se basan en hidrogeles ricos en células madre mesenquimales unidos a un soporte cilíndrico poroso (tantalio, vidrio bioactivo...) que se implanta en el lugar del defecto (9).

Aún no disponemos de información publicada sobre el empleo de este tipo de implante en seres humanos.

8.- MEMBRANA SINOVIAL

Recubre la parte interna de la capsula articular, esta formada por una capa íntima superficial compuesta de sinoviocitos fibroblásticos y macrófagos, y una capa profunda de conectivo subsinovial. Está vascularizada e inervada. Produce líquido sinovial cuya función es lubricar y nutrir el cartilago avascular. También participa en la respuesta inmunitaria intrarticular. Esta respuesta inflamatoria puede estar aumentada en:

- Enfermedades reumáticas autoinmunes como la artritis reumatoide, donde se produce una proliferación de tejido sinovial con angiogénesis y formación de pannus sinovial que invade y destruye el cartilago articular conduciendo a la anquilosis de la articulación. Existen terapias médicas encaminadas a disminuir esta cascada como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), metotrexato, infliximab o ciclosporina (estos tratamientos se escapan al objetivo general de nuestro capítulo).
- Enfermedades degenerativas como la artrosis. En este caso debido a una alteración mecánica o inestabilidad, se produce un daño en el cartilago articular. Estos restos de cartilago son fagocitados por los macrófagos sinoviales estimulando la liberación de mediadores inflamatorios (citoquinas, prostaglandina y leucotrienos) que inducen la angiogénesis y producción de enzimas proteolíticas que favorecen la degradación del cartilago articular. Ningún tratamiento médico para la artrosis ha demostrado frenar la progresión del daño del cartilago(10). Los tratamientos actuales con AINES, inhibidores selectivos COX-2, o inyecciones intrarticulares de ácido hialurónico se consideran únicamente tratamiento sintomático. En estos casos el tratamiento quirúrgico va encaminado a corregir la alteración mecánica primaria mediante osteotomías correctoras o artroplastias que pueden asociar sinovectomías abiertas o artroscópicas mediante vaporizador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leopold SS, Redd BB, Warme WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg (Am)* 2003; 85-A:1197-203.
2. Takazawa K, Adachi N, Deie M et al. Evaluation of magnetic resonance imaging and clinical outcome after tissue-engineered cartilage implantation: prospective 6-year follow-up study. *J Orthop Sci.* 2012 Jul;17(4):413-24. doi: 10.1007/s00776-012-0231.
3. Harris JD, Siston RA, Pan X, Flanigan DC. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Sep 15;92(12):2220-33. doi:10.2106/JBJS.J.00049.18.
4. Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RW. Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Apr;94(4):504-9. doi:10.1302/0301-620X.94B4.27495
5. Hidaka C, Goodrich LR, Chen CT, Warren RF, Crystal RG, Nixon AJ. Acceleration of cartilage repair by genetically modified chondrocytes over expressing bone morphogenetic protein-7. *J Orthop Res* 2003; 21:573-83.
6. Giuseppe Filardo, Elizaveta Kon, Alessandro Di et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012, 13:229 <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/13/229>.
7. Krych AJ, Harnly HW, Rodeo SA et al. Activity levels are higher after osteochondral autograft transfer mosaicplasty than after microfracture for articular cartilage defects of the knee: a retrospective comparative study. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Jun 6;94(11):971-8. doi: 10.2106/JBJS.K.00815.
8. McCulloch PC, Kang RW, Sobhy MH, Hayden JK, Cole BJ. Prospective evaluation of prolonged fresh osteochondral allograft transplantation of the femoral condyle. *Am J Sports Med* 2007; 35:411-20.
9. Jun Wu, Ke Xue, Haiyan Li, Junying Sun, Kai Liu. Improvement of PHBV Scaffolds with Bioglass for Cartilage Tissue Engineering. *PLoS One.* 2013; 8(8): e71563.
10. Sokolove J, Lepus C. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskel Dis* (2013). 5(2) 77-94. DOI: 10.1177/1759720X12467868.