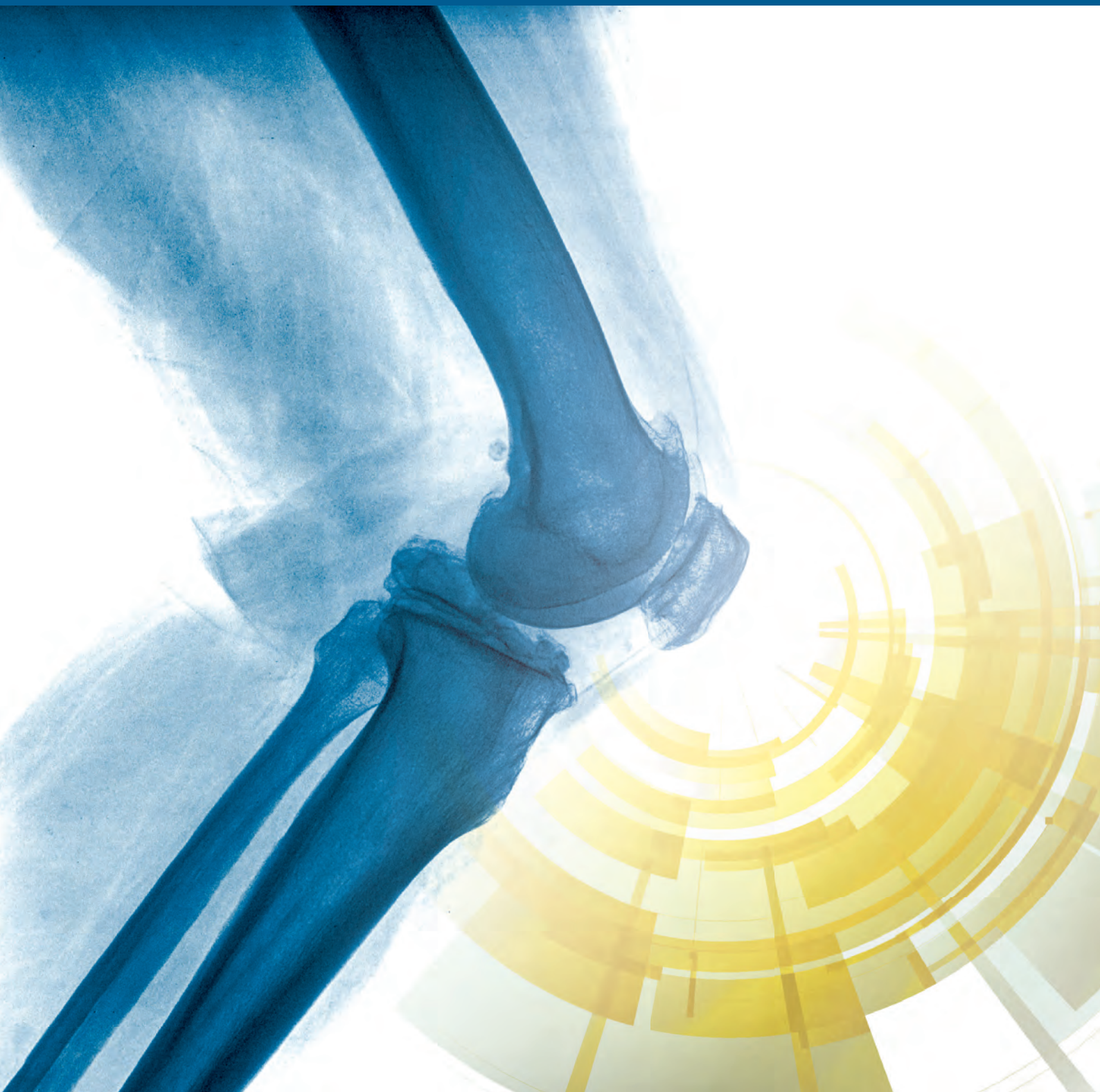


*Journal of*  
**cartilage**  
**disease**

Año 2017 - Nº 3



**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: 978-84-946577-8-8

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.

# Journal of cartilage disease

Año 2017 - Nº 3

Coordinador: **Dr. Antonio Maestro Fernández**

## Sumario

### REVISIÓN

- Tratamiento quirúrgico de las lesiones condrales mediante microfracturas y membrana de colágeno. A propósito de un caso y revisión de la literatura**  
Miquel Llobet Llambrich, Eduardo Sánchez-Osorio, Artur Valls Elías ..... 4

### ARTÍCULOS BREVES

- Ácido hialurónico versus plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la gonartrosis**  
Pablo Codesido Vilar ..... 12
- Genética de la lesión cartilaginosa. Factores predictivos de respuesta al tratamiento**  
Enrique Caso Peláez ..... 19
- Actualización en el tratamiento quirúrgico en las lesiones osteocondrales del astrágalo**  
Enrique Sanchez Morata, María Ángela Mellado Romero, Mónica Álvarez Muñoz, Jesús Vilá y Rico ..... 28
- Efecto del ejercicio sobre el cartílago. Protocolos de reincorporación tras una lesión cartilaginosa**  
Judith Sánchez Raya ..... 37
- NORMAS DE PUBLICACIÓN** ..... 44

# Tratamiento quirúrgico de las lesiones condrales mediante microfracturas y membrana de colágeno. A propósito de un caso y revisión de la literatura

**Miquel Llobet Llambrich, Eduardo Sánchez-Osorio, Artur Valls Elías**

*Ergodinámica Clínica, Barcelona.*

**Correspondencia:**

Miquel Llobet Llambrich

**E-mail:** miquel.llobet@ergodinamicaclinica.com

## **Resumen**

La reparación de las lesiones condrales profundas, principalmente las de grado III y IV de Outerbridge, plantean un reto de compleja solución. Las membranas de colágeno combinadas con microfracturas inducen la formación de fibrocartilago y, según algunos autores, también inducen la formación de marcadores de cartilago hialino. La literatura publicada parece señalar que sus resultados son mejores siempre que no existan alteraciones axiales ni inestabilidades rotulianas o ligamentosas, lo cual sugiere que la adecuada indicación de esta técnica es muy importante para obtener un buen resultado.

## **Palabras clave**

AMIC. Matriz inductora de condrogénesis autóloga. Rodilla. Reparación del cartilago.

## Introducción

El tejido cartilaginoso tiene una escasa capacidad regenerativa intrínseca, por lo que su alteración potencialmente lleva a la artrosis<sup>1</sup>.

Existen diversas técnicas quirúrgicas dirigidas a la reparación de las lesiones condrales de la rodilla, como las microfracturas, técnica desarrollada por Stedman *et al.*<sup>2</sup> a partir de la perforaciones descritas inicialmente por Pridie<sup>3</sup>, la mosaicoplastia o autotransplante osteocondral<sup>4</sup>, y el trasplante de condrocitos autólogos provenientes de un cultivo celular previo para su posterior implantación<sup>5</sup>.

Con el propósito de contener el coágulo que se forma tras practicar las microfracturas o para contener el cultivo de células condrales se utilizó inicialmente periostio<sup>6</sup> y más tarde se introdujeron para esta función las membranas de colágeno.

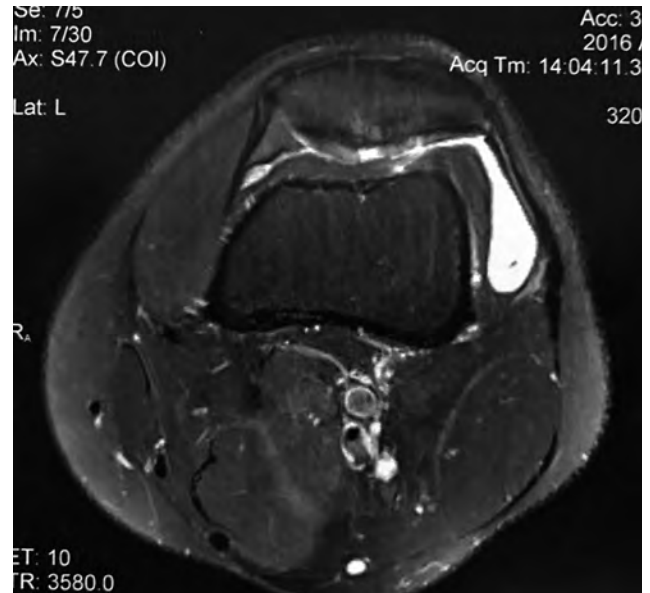
En esta publicación presentamos un caso clínico de lesión condral aislada de grado IV de la rótula en un paciente de 37 años, que fue tratada con microfracturas y una membrana de colágeno ChondroGide® (Geistlich Pharma AG, Wolhensien, Suiza) o matriz inductora de condrogénesis autóloga (AMIC, *Autologous Membrane Induced Chondrogenesis*) fijada con cola de fibrina (Tissucol®). Además, revisamos la literatura sobre el tratamiento de las lesiones condrales de grados III y IV de Outerbridge<sup>7</sup> mediante condrogénesis autóloga inducida por una matriz de colágeno y microfracturas.

## Caso clínico

Paciente varón de 37 años de edad, con actividad deportiva semiprofesional (esquí, *ultra-trail*, ciclismo de montaña), tratado inicialmente por otros profesionales hace 7 años, tras sufrir un accidente deportivo esquiando, con cirugía artroscópica y posteriormente cirugía abierta, de una lesión condral a nivel rotuliano en la rodilla izquierda. Al parecer, tanto en el primer acto quirúrgico como en el segundo le fue practicada una regularización de las lesiones condrales. Después de la última cirugía realizó fisioterapia convencional, tras lo cual reemprendió sus actividades deportivas (ciclismo, esquí de montaña, *running*).

Desde los últimos 6 meses el paciente sufrió una evolución negativa y se hallaba limitado deportivamente de manera completa, con derrames articulares de repetición y dolor al caminar más de 1 hora. El examen clínico mostraba signos de afectación rotuliana (aprehensión, cepillo,

**Figura 1.** Resonancia magnética preparatoria con la lesión de grado IV a nivel rotuliano interno y central.



dolor facetario), con la flexión limitada por el dolor a partir de los 100°. No existían desviaciones axiales significativas de las rodillas. En la exploración radiológica femoropatelar no existía displasia ni desalineación rotuliana.

La resonancia magnética (RM) preoperatoria puso de manifiesto una lesión condral de grado IV a nivel rotuliano interno y central (Figura 1).

Se decidió indicar el tratamiento quirúrgico reparador de la lesión, dada la intensa actividad deportiva del paciente.

## Técnica quirúrgica

Mediante una artrotomía interna se comprobó la existencia de una lesión aislada en la faceta interna y la cresta de la rótula de grado IV de Outerbridge, de 3 × 2 cm de superficie (Figura 2), con leve afectación de la zona troclear (Figura 3).

Se practicó la limpieza de la lesión hasta alcanzar tejido cartilaginoso periférico firme (Figura 4) y se realizaron microfracturas, separadas 3 mm entre ellas, con una broca de 1,2 mm (Figura 5). A continuación, mediante una plantilla moldeable, se midió el tamaño de la lesión (Figura 6) y se recortó la membrana de colágeno de un tamaño ligeramente menor al del defecto para que pudiera contener sin fugas el coágulo que se formaría gracias a las microfracturas

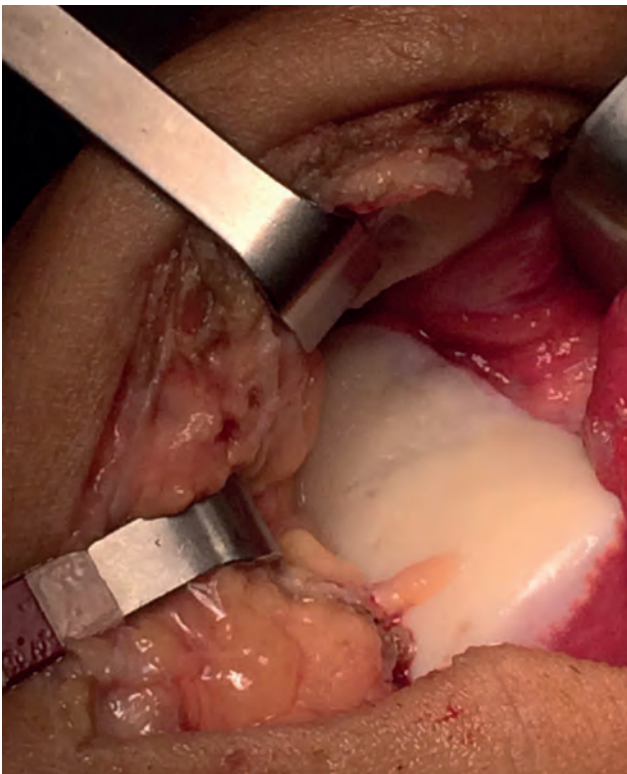
**Figura 2.** Lesión osteocondral de grado IV en la rótula.



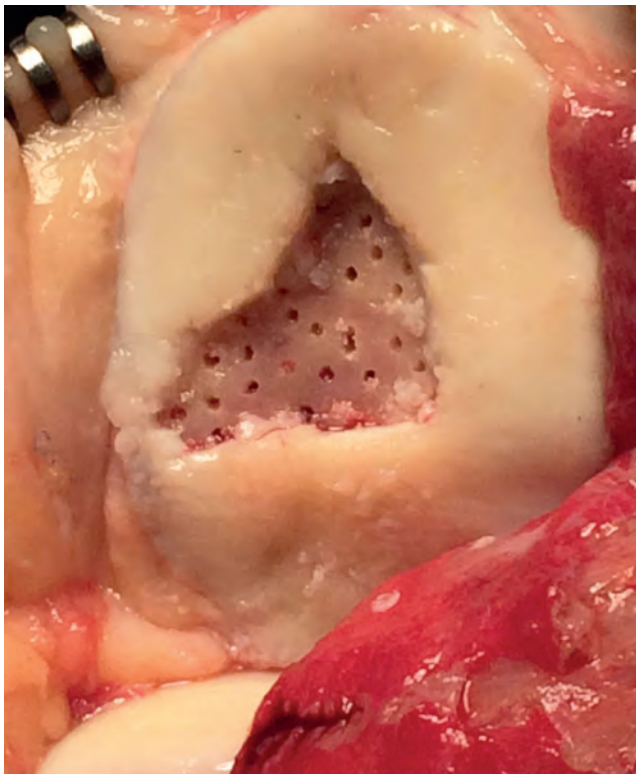
**Figura 4.** Lesión regularizada.

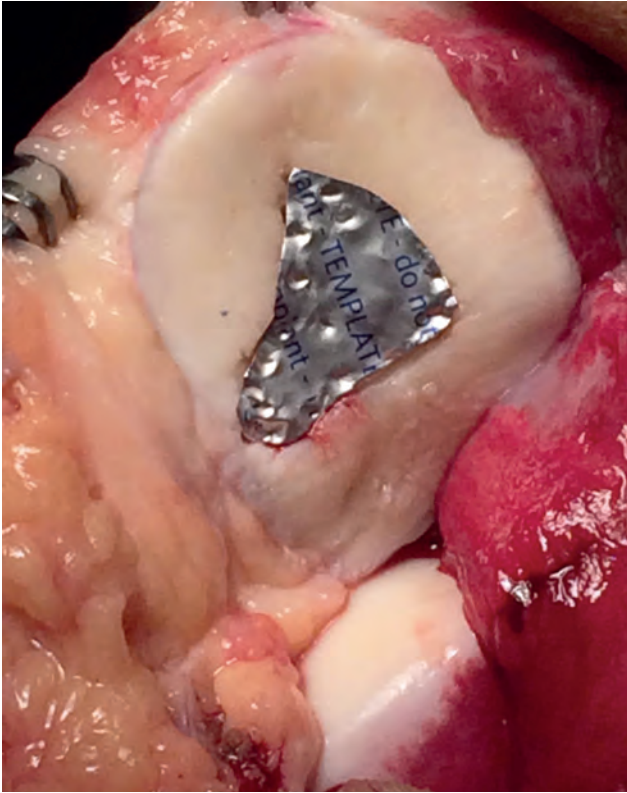
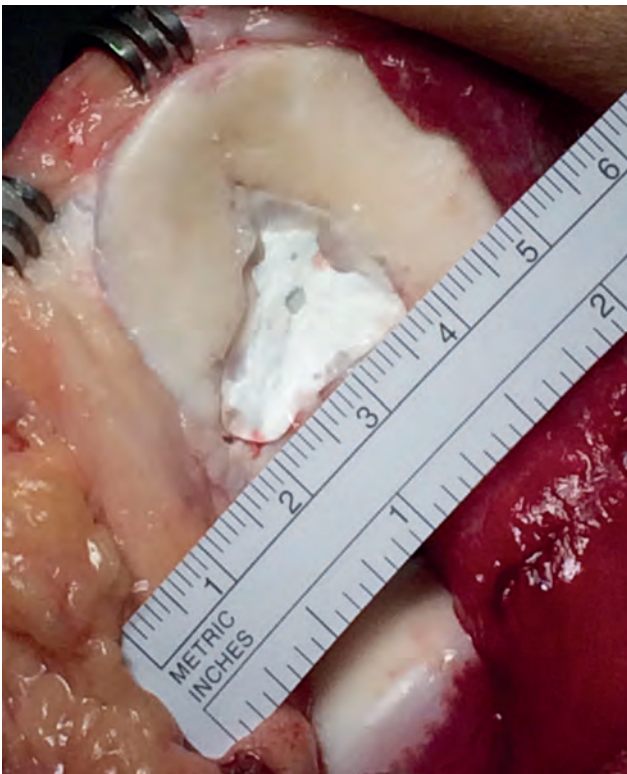


**Figura 3.** Ausencia de lesión en la tróclea femoral.



**Figura 5.** Microfracturas.



**Figura 6.** Plantilla.**Figura 7.** Membrana ChondroGide® *in situ*.**Figura 8.** Aspecto de la membrana una vez comprobada su estabilidad.

(Figura 7). La membrana se fijó con cola de fibrina (Tissucol®). Se utilizó una membrana de colágeno Chondro-Gide® compuesta por una matriz de colágeno de tipo I/III porcino biodegradable bicapa (Figura 8).

Una vez colocada la membrana, tras un tiempo de espera de 5 minutos se comprobó su fijación mediante movilizaciones de la rodilla, tras lo cual se procedió al cierre de la artrotomía interna sin cierre del retináculo rotuliano externo. Se colocó un drenaje articular no aspirativo.

Esta técnica tenía por objetivo que, mediante el sangrado de las microfracturas, se produjeran una condrogénesis inducida por la matriz de colágeno y la formación de un tejido cartilaginoso de características mecánicas adecuadas.

### Postoperatorio y rehabilitación

A las 48 horas se retiró el drenaje articular y se iniciaron movilizaciones progresivas asistidas (Kinetek®) de 0° a

30° de flexión, manteniendo la extremidad en descarga con dos muletas durante 6 semanas. A partir de la segunda semana se aumentó la flexión hasta 90°, permitiendo la carga completa a partir de la octava semana.

La rehabilitación incluyó crioterapia intensiva, analgesia convencional, profilaxis antitrombótica oral durante 6 días, electroterapia, electroestimulación y posteriormente propiocepción.

Se permitió bicicleta estática y natación al tercer mes, y bicicleta de carretera al sexto mes, sin permitir la carrera y los saltos.

A los 10 meses de la intervención el paciente se hallaba libre de síntomas dolorosos y pudo participar en una carrera de bicicleta de montaña de 6 días, de 410 km con un desnivel acumulado de 9.000 metros, sin consecuencias físicas y tolerando sin problemas dicha actividad.

La RM a los 8 meses mostraba el relleno del defecto condral previo, que pasó de grado IV a grado I (Figura 9).

## Revisión de la literatura

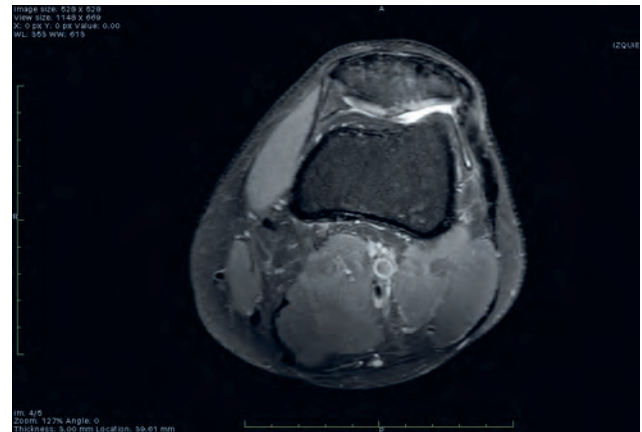
El colágeno es la proteína estructural principal del tejido conectivo y un componente del cartílago articular. Behrens<sup>8</sup> señaló, en 2005, el efecto inductor de la condrogénesis de las membranas de colágeno, y en la actualidad su uso está ampliamente aceptado en técnicas de regeneración.

La función de la membrana es proteger y estabilizar el coágulo formado tras las microfracturas, y al tener una estructura bicapa, ya que tiene un lado compacto y otro poroso, también ejerce un efecto de barrera. La membrana evita que las células madre mesenquimales que forman el coágulo se desprendan en el espacio articular, a la vez que las protege del estrés mecánico, siendo la capa porosa la que favorece la invasión y la adhesión celular<sup>9</sup>. Sin embargo, Beck *et al.*<sup>10</sup>, en un estudio en ovejas, concluyen que las microfracturas originan quistes subcondrales e inducen patología grave del hueso subcondral.

Gille *et al.*<sup>11</sup>, en estudios experimentales con ovejas, encuentran que la membrana de colágeno con o sin carga celular contribuye a la reparación condral, pero no mejora las propiedades biomecánicas e histológicas del tejido cartilaginoso regenerado comparándolo con el tejido que se origina a partir de las microfracturas.

El sangrado provoca una estimulación de la médula ósea, con lo que el coágulo resulta enriquecido con elementos medulares, con células mesenquimales pluripotenciales,

**Figura 9.** Resonancia magnética a los 8 meses del postoperatorio. Se aprecia el llenado del defecto condral, que pasa de grado IV a grado I.



lo que probablemente instaura un ambiente favorable al desarrollo de tejido condral<sup>12</sup>.

Inicialmente Pridie<sup>3</sup> describió la técnica de perforaciones del lecho subcondral, y Johnson<sup>13</sup>, en 1989, describió una técnica quirúrgica artroscópica basándose en este principio para tratar lesiones condrales mediante la abrasión de las superficies dañadas con una broca conectada a un motor, provocando el sangrado y la posterior aparición de fibrocartilago. Steadman *et al.*<sup>14</sup> presentaron una modificación de la técnica de las microfracturas usando una fresa de 1,2 mm, con lo que se generaban menos complicaciones secundarias al efecto térmico sobre el tejido que con las perforaciones clásicas.

Las biopsias practicadas a los 2 años de seguimiento en pacientes tratados con microfracturas y matriz de colágeno (ChondroGide®) muestran la aparición de una matriz fibrocartilaginosa sin restos de membrana. Se detectaron marcadores específicos de cartílago hialino con o sin células cartilaginosas, como safranina O, colágeno tipo I y II, y glicosaminoglicano.

En la Tabla 1 se recoge la literatura publicada sobre el tratamiento de las lesiones condrales de la rodilla mediante la condrogénesis autóloga inducida por una membrana (AMIC) asociada a microfracturas en lesiones tipo III/IV de Outerbridge.

En el trabajo de Kusano *et al.*<sup>15</sup>, en el que se revisan 38 pacientes y 40 rodillas con lesiones osteocondrales únicas con un tamaño mínimo de 2 cm, además de cirugía con microfracturas y membrana de colágeno se asociaron otros gestos quirúrgicos en 28 casos, por lo que se registra un alto grado de complicaciones en forma de rigidez articu-



**Tabla 1.** Tabla de los artículos incluidos en la revisión de pacientes tratados mediante AMIC.

Autor	n	Lesión	T	Técnica	Evaluación	Resultados
Kusano <i>et al.</i> , 2011	38 pacientes 40 rodillas	Condrales Osteocondrales	28,8 ± 1,5 m (13-51)	40 AMIC Asociado a - 10 osteotomía - 18 realineación aparato extensor	IKDC EVA RMN	- Mejoría clínica mayor en las lesiones sintomáticas osteocondrales (p < 0,05) - RM: no calificables por presencia de artefactos
Gille <i>et al.</i> , 2010	27 pacientes 32 rodillas	Grado IV 4,2 cm <sup>2</sup> (1,1-8,8)	37 m (24-62)	AMIC + Tissucol	IKDC RM	- Mejoría a 12 m (p = 0,005) que aumenta a los 24 m; a 36-60 m mantienen la mejoría, aunque disminuye - Mejores resultados en hombres
Dhollander <i>et al.</i> , 2010	5 pacientes 5 rótulas	Grado III-IV	12 y 24 m	AMIC + PRP + GPS3	Tegner EVA RM	- A los 24 m mejoría clínica - No mejoría en RM
Gille <i>et al.</i> , 2012	57 pacientes 37,3 a (17-61) 19 femoropatelar 38 cóndilo	Grado III-IV 3,4 cm <sup>2</sup> (1-9)	2 años	AMIC 10 asociado a cirugía	Lysholm EVA	- A 1 año mejora del dolor (p = 0,001; a 2 años, p = 0,003) - EVA mejora a 1 y 2 años (p = 0,001) - Mejores resultados en pacientes jóvenes - No diferencias según sexo
Dhollander <i>et al.</i> , 2014	10 pacientes (37,2 ± 7,1) 8 rótula 2 tróclea Prospectivo	Grado III-IV (4,2 ± 1,9 cm <sup>2</sup> )	2 años	AMIC	KOOS Tegner EVA RM (escala MOCART)	- Mejoría clínica a los 24 m - RM empeora
Volz <i>et al.</i> , 2017	47 pacientes Ensayo clínico aleatorizado	Grado III-IV 3,6 cm <sup>2</sup> (2,1-6,6)	1, 2 y 5 años Evaluación final sobre 39	13 microfracturas Microfracturas + 17 membrana suturada 17 membrana + Tissucol	Cincinatti ICRS RM	- Mejoría a 2 años de todos los grupos - A 5 años se mantienen los resultados clínicos y de RM en AMIC y empeoran en las microfracturas

n: número de sujetos del estudio; T: tiempo de seguimiento; ECA: ensayo clínico aleatorizado; AMIC: *Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis*; EVA: escala visual analógica; PRP: plasma rico en plaquetas; GPS3: gel de fibrina de Biomet; IKDC: *International Knee Documentation Committee*; RM: resonancia magnética; KOOS: *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*; MOCART: *Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue*; ICRS: *International Cartilage Repair Society*.

lar que precisaron movilizaciones bajo anestesia en nueve casos. Estos autores dividen las lesiones condrales en tres grupos en función de su localización (cóndilos y rótula) y de su profundidad (tejido condral en todo su espesor o afectación osteocondral). Obtienen una mejor respuesta sinto-

mática en los casos con afectación osteocondral, aunque no pueden demostrar cambios por RM al hallarse estas pruebas muy artefactadas. Concluyen señalando que, a pesar de que esta técnica produce mejoría de la clínica, esta no es superior a la de otras técnicas.

En 2010, Gille *et al.*<sup>16</sup> publicaron un trabajo prospectivo con 27 pacientes y 32 rodillas con lesiones de grado IV y un tamaño de 4 cm de media, ubicadas en los cóndilos femorales y las rótulas, teniendo algunos pacientes dos localizaciones simultáneas, no conectadas directamente, que fueron tratadas con AMIC y microfracturas. En esta serie se incluyen 10 casos a los que se practicó también cirugía de estabilización rotuliana o bien osteotomías. Evalúan los resultados con el test del IKCD (*International Knee Documentation Committee*), que incluye los test de Lysholm, Meyer, Tegner, Cincinatti e ICRS (*International Cartilage Repair Society*), y a los 24 meses obtienen mejoría clínica en todos los pacientes, siendo esta superior en los varones, aunque en las RM no encuentran signos evidentes de relleno de los defectos condrales tratados<sup>16-18</sup>.

Dhollander *et al.*<sup>19</sup> trataron a cinco pacientes con lesiones rotulianas de un tamaño de 2 cm de media con microfracturas, membrana de colágeno fijada con un gel de fibrina (GPS® III, Biomet) y añadiendo plasma rico en plaquetas. Valoraron los resultados entre los 12 y los 24 meses con el test de Tegner y una escala visual analógica de dolor (EVA), encontrando mejoría clínica, aunque no se vio reflejada en las RM.

Gille *et al.*<sup>20</sup> publicaron en 2012 un nuevo estudio con 57 pacientes, parte de los cuales se encontraban incluidos en una publicación anterior<sup>16</sup>, a los que además de cirugía AMIC en diez realizaron recentrado rotuliano, osteotomías, meniscectomías o cirugía del ligamento cruzado anterior. En el test de Lysholm y la EVA hallaron una mejoría clínica a los 2 años de la cirugía, con mejores resultados significativos en pacientes jóvenes en ambos grupos (AMIC y AMIC + osteotomías, meniscectomías).

Dhollander *et al.*<sup>21</sup> publicaron un estudio prospectivo en 10 pacientes con lesiones en la rótula y la tróclea, de un tamaño medio de 4,2 cm, tratados con microfracturas y AMIC, excluyendo cualquier otro tipo de gesto quirúrgico. Valoraron los resultados clínicos mediante una puntuación en la EVA de dolor y los test de Tegner y KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*), encontrando una mejora significativa a los 2 años, aunque esta no se mantiene en las imágenes de RM.

Volz *et al.*<sup>22</sup> publicaron en 2017 un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, a 5 años, con 47 pacientes con lesiones de grado III y IV de entre 2 y 10 cm ubicadas en ambos cóndilos, en la tróclea y en la rótula, en el que se excluyen pacientes con deformidades axiales, inestabilidades femoropatelares, procesos inflamatorios, lesiones osteocondrales de más de 0,7 mm de profundidad y lesiones

ligamentosas de la rodilla. Aleatorizaron los pacientes en tres grupos, de los cuales en uno solo se practicaron microfracturas y en los otros dos AMIC fijando la membrana con suturas o con cola de fibrina (Tissucol®). La valoración de los resultados la efectuaron mediante los test de ICRS y Cincinatti, y también valoraron las RM además de la histología, reportando una mejoría clínica a los 2 años en los tres grupos, aunque a partir del segundo año los resultados empeoraron en el grupo de las microfracturas, mientras que se mantuvieron a los 5 años en los dos grupos a los que se implantó una membrana, independientemente del método de fijación. En cuanto a las RM, los resultados eran similares en todos los grupos, pero fueron mejores en los grupos tratados con membranas incluso a los 5 años.

## Conclusiones

Con las limitaciones de esta revisión, que se explican a continuación, puede concluirse que:

- El uso de una membrana de colágeno tipo I/III es un procedimiento seguro que no produce rechazo y se integra correctamente.
- En la mayoría de los trabajos revisados se obtienen mejoras clínicas en los pacientes tratados mediante AMIC y microfracturas entre los 2 y los 5 años de seguimiento.
- Las RM, sin embargo, no muestran resultados similares, ya que la imagen de reparación inicial de las lesiones no se mantiene a largo plazo en la mayoría de los trabajos, a pesar de haberse mantenido la mejoría clínica de los pacientes.
- Las biopsias a los 2 años indican matriz fibrocartilaginosa con presencia de marcadores específicos de cartílago hialino.
- El protocolo de rehabilitación es muy similar para todos los autores, siendo recomendable un periodo de descarga de entre 6 y 8 semanas y movilizaciones articulares progresivas hasta la recuperación completa, entre 18 y 24 meses.
- Se trata de un procedimiento quirúrgico en un solo tiempo, por lo que facilita su implementación, ya que no requiere cirugía en dos tiempos como para el trasplante de condrocitos ni requiere un autotrasplante osteocondral como la mosaicoplastia.
- Los trabajos revisados presentan una serie de limitaciones, como una alta heterogeneidad, ya que combinan diversos procedimientos quirúrgicos en el mismo

tratamiento (factores de confusión). No existe seguimiento radiológico de los casos, por lo que no puede valorarse la posible evolución de la artrosis en ellos. Es difícil valorar exactamente el papel estricto que desempeñan las microfracturas asociadas al implante de una membrana de colágeno respecto a los resultados obtenidos.

- El seguimiento de los casos en los trabajos revisados es corto, de 2 años en su mayoría, y su implementación en ciertos trabajos se ha visto alterada por la falta de control en algunos pacientes.
- Tampoco se halla científicamente validado el efecto de la fibrina como elemento de cola o pegamento de la membrana.
- Se precisan más estudios clínicos prospectivos y aleatorizados, y con tamaño muestral suficiente para determinar con poder estadístico la validez de esta técnica.

## Bibliografía

- Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect*. 1998;47:487-504.
- Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy*. 2003;19:477-84.
- Pridie K. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg Br*. 1959;41:618-9.
- Smith GD, Knutsen G, Richardson JB. A clinical review of cartilage repair techniques. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87:445-9.
- Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A. Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up. *Am J Sports Med*. 2010;38:1117-24.
- Schüttler S, Andjelkov N. Periosteal transplantation combined with the autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) technique in isolated patellofemoral osteoarthritis: a case report. *Cartilage*. 2012;3:194-8.
- Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br*. 1961;11:752-7.
- Behrens P. Matrixgekoppelte Mikrofrakturierung. *Arthroskopie*. 2005;18:193-7.
- Fuss M, Ehlers EM. Characteristics of human chondrocytes, osteoblasts and fibroblasts seeded onto a type I/III collagen sponge under different culture conditions. A light scanning and transmission electron microscopy study. *Ann Anat*. 2000;182:303-10.
- Beck A, Murphy DJ, Carey-Smith R, Wood DJ, Zheng MH. Treatment of articular cartilage defects with microfracture and autologous matrix-induced chondrogenesis leads to extensive subchondral bone cyst formation in a sheep model. *Am J Sports Med*. 2016;44:2629-43.
- Gille J, Kunow J, Boisch L, Behren P, Bos I, Hoffmann C, et al. Cell-laden and cell-free matrix-induced chondrogenesis versus microfracture for the treatment of articular cartilage defects: a histological and biomechanical study in sheep. *Cartilage*. 2010;1:29-42.
- Richter W. Mesenchymal stem cells and cartilage in situ regeneration. *J Intern Med*. 2009;266:390-405.
- Johnson L. Arthroscopic abrasion arthroplasty. New York: Raven Press; 1991.
- Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy*. 2003;19:477-84.
- Kusano T, Jakob RP, Gautier E, Magnussen RA, Hoogewoud H, Jacobi M. Treatment of isolated chondral and osteochondral defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20:2109-15.
- Gille J, Kunow J, Boisch L, Behrens P, Bos I, Hoffmann C, et al. Cell-laden and cell-free matrix-induced chondrogenesis versus microfracture for the treatment of articular cartilage defects: a histological and biomechanical study in sheep. *Cartilage*. 2010;1:29-42.
- ICRS. Cartilage Injury Evaluation Package. 2000. Disponible en: [https://www.secot.es/uploads/descargas/formacion/escalas\\_valoracion/ICRS\\_TRAUMA\\_CARTILAGO.pdf](https://www.secot.es/uploads/descargas/formacion/escalas_valoracion/ICRS_TRAUMA_CARTILAGO.pdf)
- Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res*. 1985;198:43-9.
- Dhollander AA, De Neve F, Almqvist KF, Verdonk R, Lambrecht S, Elewaut D, et al. Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;19:536-42.
- Gille J, Behrens P, Volpi P, de Girolamo L, Reiss E, Zoch W, et al. Outcome of autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC registry. *Archives Orthop Trauma Surg*. 2013;133:87-93.
- Dhollander A, Moens K, Van der Maas J, Verdonk P, Almqvist KF, Victor J. Treatment of patellofemoral cartilage defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). *Acta Orthop Belg*. 2014;80:251-9.
- Volz M, Schaumburger J, Frick H, Grifka J, Anders S. A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of autologous matrix-induced chondrogenesis over microfracture at five years. *Int Orthop*. 2017;41:797-804.

# Ácido hialurónico *versus* plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la gonartrosis

**Pablo Codesido Vilar**

*Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica, Hospital Lucus Augusti, Lugo.*

**Correspondencia:**

Pablo Codesido Vilar

**E-mail:** pablocodes@yahoo.es

## Resumen

El tratamiento de la artrosis de rodilla (gonartrosis), desde su diagnóstico y establecimiento de una terapia conservadora eficaz hasta el tratamiento quirúrgico, sigue siendo un problema real para el facultativo. Las nuevas terapias intraarticulares han abierto un campo terapéutico de acción eficaz contra la enfermedad. El tratamiento con ácido hialurónico (AH) y plasma rico en plaquetas (PRP) se ha establecido de forma sistemática en nuestra práctica habitual. Sin embargo, pocas son las evidencias o los protocolos que establecen cuándo debe usarse uno u otro. El objetivo de este artículo es revisar de forma crítica las últimas evidencias para utilizar un tratamiento intraarticular u otro, centrándonos en las indicaciones, especialmente para el AH y el PRP.

## Palabras clave

Gonartrosis. Ácido hialurónico. Plasma rico en plaquetas.

## Introducción

La artrosis de la rodilla (gonartrosis) es una enfermedad que afecta al cartílago hialino con degradación de la matriz extracelular y lesión final de los condrocitos y del hueso subcondral. Es un proceso complejo de desequilibrio metabólico-inflamatorio en el que intervienen generadores de tipo genético y mecánico (inestabilidades y traumatismos). Según el estudio de prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española (EPISER), la prevalencia de gonartrosis sintomática en España es de un 10% en la población mayor de 20 años, y asciende al 30% en los grupos de edad superior a 60 años. El dolor de rodilla es el síntoma principal de esta enfermedad. Sus consecuencias son de gran impacto no solo en la función osteomuscular y la calidad de vida de los pacientes, sino también en aspectos socioeconómicos<sup>1</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico y radiológico. La variabilidad interobservador al dis-

cernir grupos diferenciados de pacientes con gonartrosis sigue siendo un problema para poder realizar terapias y estudios que homogenicen las conclusiones. La escala radiológica de Kellgren y Lawrence (KL)<sup>2</sup> sigue siendo en la práctica clínica habitual uno de los instrumentos más utilizados para establecer una gradación de la enfermedad (Figuras 1 y 2). Además, la existencia de dolor o de incapacidad para actividades diarias como síntomas subjetivos o difícilmente medibles hace que se recurra a diversos cuestionarios funcionales, como el WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), que nos ayuden en la decisión terapéutica final, pero tampoco están exentos de cierto grado de variabilidad interobservador<sup>3</sup>. Esto, como veremos, es importante al establecer estudios y estrategias de tratamiento que resulten en evidencias sostenibles. La preocupación real del facultativo hoy en día es establecer una línea de corte entre la terapia conservadora eficaz, en la que incluimos fisioterapia, analgésicos como paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la

**Figura 1.** Gonartrosis de grado O-1 KL.



**Figura 2.** Gonartrosis de grado 3 KL.



ciclooxigenasa 2 o terapias intraarticulares como el ácido hialurónico y los corticosteroides intraarticulares, y la cirugía. Existen diversos tratamientos quirúrgicos (lavado articular artroscópico, osteotomías, cirugía del cartílago), pero la implantación de una prótesis total de rodilla (PTR) sigue siendo el método de referencia definitivo en el tratamiento de la enfermedad. La PTR ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con gonartrosis avanzada<sup>4</sup>. De hecho, en nuestro país, la implantación de una PTR suele reservarse para pacientes con grados radiológicos graves (3 y 4 KL), sin mejoría tras tratamiento médico previo y preferentemente mayores de 60-65 años. Sin embargo, en la práctica diaria del traumatólogo la realidad es que sigue siendo dificultoso decidir si un paciente de 45 años de edad, con dolor y grado 3 KL, es merecedor de una PTR, o si un paciente de 75 años, con dolor y un grado 2 KL, no lo es. Esta dificultad viene dada también por la posibilidad de complicaciones quirúrgicas y la discordancia entre las expectativas del paciente y el cirujano tras implantar una PTR<sup>5</sup>. En todo caso, la variabilidad al indicar una PTR sigue siendo muy amplia.

El tratamiento no quirúrgico de la gonartrosis se divide en farmacológico y no farmacológico. Quizá este último sea uno de los objetivos de estudio futuro, ya que el impacto de campañas de educación sobre la enfermedad, control de peso y mejora de la capacidad osteomuscular mediante ejercicio adecuado se implanten en los sistemas sanitarios evolucionados.

El tratamiento farmacológico puede ser sistémico o local<sup>6</sup>. Tradicionalmente, el paciente con gonartrosis que acude a la consulta especializada de traumatología es tratado en primera instancia con un método sistémico, entre los que siguen siendo mayoritarios los AINE. Durante un tiempo, el fácil acceso en la consulta a los denominados fármacos modificadores de la enfermedad (SYSADOA, *Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis*) hizo que fueran muy utilizados, pero las últimas publicaciones han demostrado una eficacia limitada e incluso desaconsejan su uso<sup>7</sup>. En los últimos años, los tratamientos locales mediante infiltración articular han crecido de manera exponencial y se ha pasado del uso únicamente de corticosteroides intraarticulares al de diversas sustancias, entre las que destacan por encima de todas la viscosuplementación con ácido hialurónico (AH) y el concentrado de plasma rico en plaquetas (PRP).

Las expectativas puestas en este tipo de terapia intraarticular han desencadenado una avalancha de estudios y publicaciones a favor y en contra de su uso, que han llegado a desconcertar al profesional hasta el punto de cuestionarse su utilidad en la práctica clínica diaria. El momento

culminante llegó con la publicación de las recomendaciones de la *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS), en las que no se aconseja la utilización de AH para el tratamiento de la gonartrosis, con un grado de recomendación fuerte<sup>7</sup>. Analizando en profundidad cada documento en particular y los metaanálisis, parece que existen muchos factores a tener en cuenta al tomar una decisión sobre su uso: ¿qué tipo de pacientes se estudian?, ¿son iguales todos los AH?, ¿es correcta la metodología de estudio? Y las cosas se complican más cuando intentamos decantarnos por un tratamiento intraarticular u otro (corticosteroides vs. AH vs. PRP) en la búsqueda del máximo beneficio para nuestro paciente concreto. Recientemente, un estudio de nivel 1 que ha comparado el uso de una inyección intraarticular de AH frente a corticosteroides revela unos resultados mejores a corto plazo para el corticoide y similares a los 6 meses<sup>8</sup>. Su lectura sin duda puede llevarnos a descartar el uso de terapias intraarticulares más caras, como el AH y el PRP. En una carta publicada en *Journal of Bone & Joint Surgery* por el Dr. Levin sobre este artículo<sup>9</sup>, se anima a una reflexión conjunta sobre las ventajas reales de ciertas nuevas terapias respecto a los costes sanitarios desproporcionados. Pero de nuevo podemos realizar otra lectura crítica de ese mismo estudio: ¿qué sucede a largo plazo?, ¿contamos con el efecto deletéreo del corticoide?, ¿son las nuevas terapias un arma eficaz contra la enfermedad que además abarata el coste de tratamiento frente a otras terapias aún más caras, como la PTR? Muchas preguntas sin respuesta. Sin embargo, los profesionales debemos tomar decisiones reales en tiempo real que beneficien a nuestro paciente. La clave está en la indicación correcta.

El objetivo de este artículo es revisar de forma crítica las últimas evidencias para utilizar un tratamiento intraarticular u otro, centrándonos en las indicaciones, especialmente para el AH y el PRP.

## Viscosuplementación: ácido hialurónico

El AH es producido por los condrocitos y los sinoviocitos articulares formando parte del líquido sinovial y de la matriz extracelular del cartílago hialino. Sus características fibroelásticas hacen que realice funciones de lubricación y amortiguador. Su concentración está disminuida en una articulación artrósica. La viscosuplementación nació con el objetivo de restaurar la concentración normal de AH. Los estudios de laboratorio han demostrado además su capaci-

dad analgésica, anabólica y antiinflamatoria<sup>10</sup>. Los efectos sobre la modificación de la progresión de la enfermedad están en constante estudio. Los preparados que se usan actualmente son el hialuronato sódico de bajo peso molecular (PM) y el hilano G-F de alto PM. Los estudios más recientes se decantan hacia una mayor eficacia del AH de alto PM. No obstante, además del PM hemos de tener en cuenta otras propiedades en la adición de nuevos preparados que pueden mejorar propiedades como la concentración, la duración del efecto y la posología. Por ejemplo, los preparados *cross-link* pueden modificar las propiedades reológicas y viscoelásticas del AH. Y no solo eso, pues hoy en día la oferta de nuevos productos que añaden analgésicos e incluso PRP hacen que sea difícil el estudio clínico independiente eficaz de la terapia con AH.

La evidencia de los estudios que animan al uso de AH son múltiples. Ishijima *et al.*<sup>11</sup> concluyen en su estudio que la eficacia del AH intraarticular no es inferior a la de los AINE, y que su margen de seguridad es mayor. Examinando los últimos metaanálisis más concluyentes en relación a la eficacia del AH respecto a otros tratamientos no quirúrgicos, Campbell *et al.*<sup>12</sup> sugieren con un alto grado de evidencia que el uso de AH es una opción eficaz en el tratamiento de la gonartrosis, añadiendo de nuevo la ventaja de un perfil de seguridad adecuado respecto a otras medicaciones sistémicas, como los AINE y los corticosteroides. Waddell y Joseph<sup>13</sup> publicaron un estudio sobre viscosuplementación con hilano G-F 20 en el que se demuestra un retraso en la implantación de PTR en pacientes con gonartrosis. De todas maneras, la controversia persiste. En una reciente revisión sobre la evidencia clínica actual de la viscosuplementación en la rodilla<sup>14</sup> se concluye que los preparados de alto PM obtienen los mejores resultados clínicos, pero que deben realizarse más estudios centrados en los subgrupos de pacientes a tratar. Rutjes *et al.*<sup>15</sup> analizan un metaanálisis de 89 ensayos en los que participaron 12.667 pacientes, y concluyen que factores como el tamaño de la muestra, los patrocinadores del estudio, la relevancia del doble ciego y el *status* de la publicación son también factores a tener en cuenta al valorar los estudios sobre viscosuplementación. Esto nos hace pensar que debemos enfocar el futuro hacia estudios con grupos de pacientes con criterios de selección ajustados (edad, grado radiológico, circunstancias sociales, comorbilidad), a doble ciego y con un tipo de AH concreto, es decir, con una metodología correcta. Lo que sí parece una evidencia científica, pese a las recomendaciones que desaconsejan su uso sistemático, es que la terapia con AH intraarticular es un arma eficaz a considerar en el tratamiento de la gonartrosis<sup>14-16</sup>.

## Plasma rico en plaquetas

El PRP se consigue mediante la centrifugación de sangre autóloga enriqueciendo su concentración en plaquetas, evitando la aspiración de tejido leucocitario, cuyo lisado libera factores de crecimiento y moléculas con diversos efectos biológicos, entre los que destacan crear un medio adecuado para la reparación tisular. Bajo estos preceptos se ha comenzado a utilizar en diversas patologías; en el ámbito de la traumatología, en todas aquellas situaciones en que se requiera mejorar la cicatrización o la reparación del tejido<sup>17</sup>. Bajo estas premisas podríamos pensar que se ha convertido en un “vale para todo”, con lo cual las críticas respecto a su eficacia, unidas a la diversidad de costes y de métodos para su administración, han generado muchas dudas sobre su utilización clínica diaria. Se han realizado numerosos estudios en diversos tejidos, tales como tendones, cartílago y hueso. Existe evidencia clínica favorable de su uso, tanto en la degeneración del cartílago y de partes blandas como en la epicondilitis<sup>18</sup>. El mecanismo real del PRP en la gonartrosis no está claro, pero diversos estudios muestran su eficacia clínica. Se ha demostrado la liberación de diversas proteínas con efectos antiinflamatorios y diferenciadores celulares que conducen a una mejoría clínica<sup>19</sup>. Campbell *et al.*<sup>20</sup> concluyen que la terapia intraarticular de la gonartrosis con PRP lleva a un alivio sintomático que puede durar hasta 1 año, con mejores resultados en los pacientes en estadios precoces de la enfermedad, y señalan también un alto riesgo de reacciones locales adversas tras múltiples inyecciones. Otros estudios defienden el uso de PRP en la gonartrosis<sup>21</sup>. Igual que con el AH, no todos los preparados de PRP son iguales, y aquellos que eliminan leucocitos parecen ser superiores<sup>22</sup>. Un estudio<sup>23</sup> protocolizado por la *Food and Drug Administration* demuestra, en pacientes con osteoartritis tratados con PRP autólogo bajo en leucocitos, una mejora del 78% en la escala WOMAC, en comparación con un 7% en los que recibieron placebo. De nuevo, las revisiones actuales sobre el estado del uso de PRP recomiendan estudios con una metodología correcta para lograr una mayor evidencia en sus resultados.

## ¿Infiltraciones de ácido hialurónico o infiltraciones de plasma rico en plaquetas?

Una vez conocido que ambos tratamientos son eficaces en el tratamiento de la gonartrosis, el facultativo incide

en la necesidad de buscar criterios que decanten el tratamiento hacia uno u otro método. ¿Qué es mejor? ¿Para quién es mejor? Diversos estudios han intentado comparar la efectividad de un tratamiento respecto al otro en diferentes circunstancias y con distintos resultados. En una revisión, Metheux *et al.*<sup>21</sup> determinan que el PRP es más eficaz que el AH a los 3 y 12 meses de la infiltración en cuanto a las puntuaciones en el cuestionario WOMAC. Contrariamente a lo expuesto, Filardo *et al.*<sup>24</sup>, en un estudio aleatorizado de nivel 1, no encuentran superioridad clínica del PRP respecto a la viscosuplementación, y hay que destacar los selectos criterios de inclusión en el estudio.

Las discrepancias en los resultados obtenidos hasta ahora no hacen más que confirmar la necesidad de nuevas investigaciones metodológicamente más ajustadas al tipo de producto, al tipo de paciente y a las circunstancias que le rodean. De todas formas, parece que el consenso general es que el PRP es más eficaz en los pacientes en estadios precoces de la enfermedad y jóvenes<sup>20,21,23</sup>.

En España también se han estudiado ambos tratamientos. Montañez-Heredia *et al.*<sup>25</sup> llegan a la conclusión de que los dos son eficaces, destacando de nuevo la efectividad del PRP en los pacientes con bajo grado de gonartrosis. Y si ambos son eficaces, ¿por qué no combinarlos? Basándose en los hallazgos de Sánchez *et al.*<sup>26</sup> se propone una terapia combinada para patologías de la rodilla, y Lana *et al.*<sup>27</sup> también señalan que la terapia combinada con AH y PRP para la gonartrosis es superior a la individual. Desde la lógica médica, parecería correcto pensar que combinar un tratamiento que tiende a favorecer el proceso físico (AH) con uno que tiende a mejorar el proceso biológico (PRP) puede ser más eficaz (Tabla 1). Andia y Abate<sup>28</sup> sugieren que la terapia combinada puede ayudar a controlar los mecanismos moleculares patológicos gracias a su mecanismo de acción diferente. En todo caso, la comparativa de ambos tratamientos sigue siendo un tema lleno de vida. En el último estudio de peso del que disponemos, Cole *et al.*<sup>29</sup> no encuentran diferencias entre el AH y el PRP en cuanto a la puntuación en la escala WOMAC de dolor, pero sí en otros parámetros como la disminución de citocinas proinflamatorias a favor de PRP. La investigación continúa.

## Conclusiones: qué utilizar

La literatura actual no proporciona un algoritmo protocolizado de tratamiento, pero sí evidencia la utilidad clínica de ambos preparados en el manejo de la gonartrosis.

**Tabla 1.** Resumen de las principales acciones del ácido hialurónico y del plasma rico en plaquetas.

	Ácido hialurónico	Plasma rico en plaquetas
Propiedades reológicas/ biomecánicas (lubricación y amortiguación)	+++	-
Capacidad analgésica	++	++
Diferenciación celular	-	+++
Otros efectos biológicos	++	++

Recopilando la información obtenida, podemos establecer una serie de ventajas y de inconvenientes que nos harán decidirnos por uno u otro tratamiento dependiendo de las características individuales del paciente a tratar. Las terapias con AH y PRP han demostrado tener una baja incidencia de efectos sistémicos y de interacciones medicamentosas, al contrario que otros tratamientos más habituales, como los AINE y los corticosteroides. El coste del tratamiento es algo que también debemos tener en cuenta, y parece estar a favor del AH respecto al PRP.

Según lo anteriormente revisado, se recomienda AH de alto PM *cross-link* que evite punciones reiteradas. En este sentido, en nuestra práctica clínica habitual nos decantamos por el hilano G-F 20 en su presentación de 6 ml (Synvisc One®). Apoya su uso el hecho de ser la presentación más estudiada en la literatura científica, unido a la baja incidencia de reacciones adversas al incluir productos de degradación carentes de toxicidad. Parece que en los pacientes jóvenes y con grados moderados de artrosis (O-2 KL) podría tener cierta superioridad la terapia con PRP. Actualmente, nuestra tendencia es plantearnos el uso de PRP solo o combinado con AH en pacientes jóvenes activos, habitualmente menores de 50 años, con grados radiológicos de gonartrosis O, 1 y 2 KL. En el resto de los casos no quirúrgicos, la tendencia es utilizar AH intraarticular en monodosis anual (hilano G-F 20). De todas formas, la elección debe basarse en la correcta exploración, la anamnesis y la evaluación de los factores y de los síntomas incapacitantes que rodean a cada paciente en particular, siempre basándose en un juicio crítico de la evidencia científica de la que disponemos.



## Bibliografía

- Carmona L, Gabriel R, Bollina FJ, Laffan A. Grupo de Estudio EPISER. Revalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados de reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28:18-25.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1975;16:494-502.
- Escobar A, Quintana JM, Bilbao A, Azkárate J, Güenaga JI. Validation of the Spanish version of the WOMAC questionnaire for patients with hip or knee osteoarthritis. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. *Clin Rheumatol*. 2002;21:466-71.
- Halawi MJ. Outcome measures in total joint arthroplasty: current status, challenges and future directions. *Orthopedics*. 2015;38:e685-9.
- Ghomrawi HMK, Mancuso CA, Westrich GH, Marx RG, Mushlin AI. Expectations Discordance Study Group. Discordance in TKA expectations between patients and surgeons. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:175-80.
- Navarro Blasco FJ. Revisión de la terapéutica innovadora en la osteoartritis axial. *Journal of Cartilage Disease*. 2016;1:22-6.
- American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Treatment of osteoarthritis of the knee. Evidence-based guideline. 2nd ed. AAOS; 2013.
- Tammachote N, Kanitnate S, Yakumpor T, Panichkul P. Intra-articular, single-shot hylan G-F 20 hyaluronic acid injection compared with corticosteroid in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98:885-92.
- Levin PE. Utilizing health-care resources wisely: understanding the efficacy of our interventions: commentary on an article by Nattapol Tammachote, MD, MSc, et al. Intra-articular, single-shot hylan G-F 20 hyaluronic acid injection compared with corticosteroid in knee osteoarthritis. A double-blind, randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98:e47.
- Alonso G, Villanueva P. Aplicaciones clínicas y efectos terapéuticos de la viscosuplementación en la artrosis de rodilla. *Rev Ortop Traumatol*. 2002;5:458-64.
- Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, Hayashi K, Kikuchi H, Soen S, et al. Research Group of Cartilage Metabolism. Intra-articular hyaluronic acid injection versus oral non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R18.
- Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BR Jr, Cole BJ, et al. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31:2036-45.e14.
- Waddell DD, Joseph B. Delayed total knee replacement with hylan G-F 20. *J Knee Surg*. 2016;29:159-68.
- Johal H, Devji T, Schemitsch EH, Bhandari M. Viscosupplementation in knee osteoarthritis: evidence revisited. *JBJS Rev*. 2016;4:e111-e111.
- Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:180-91.
- Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86:538-45.
- Sánchez M, Delgado D, Sánchez P, Fiz N, Azofra J, Orive G, et al. Platelet rich plasma and knee surgery. *Biomed Res Int*. 2014;2014:890630.
- Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD010071.
- LaPrade CM, James EW, LaOrade RF, Engebretsen L. How should we evaluate outcomes for use of biologics in the knee? *J Knee Surg*. 2015;28:35-44.
- Campbell KA, Saltzman BM, Mascarenhas R, Khair MM, Verma NN, Bach BR Jr, et al. Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015;31:2213-21.
- Metheux 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.
- Yin WJ, Xu HT, Sheng JG, An ZQ, Guo SC, Xie XT, et al. Advantages of pure platelet-rich plasma compared with leukocyte- and platelet-rich plasma in treating rabbit knee osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2016;22:1280-90.
- Smith PA. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis: an FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med*. 2016;44:884-91.
- Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2015;43:1575-82.
- Montañez-Heredia E, Irizar S, Huertas PJ, Otero E, Del Valle M, Prat I, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritic knee pain: a randomized clinical trial in the context of the Spanish National Health Care System. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7). pii: E1064.

26. Sánchez M, Anitua E, Delgado D, Sánchez P, Prado R, Goiriena JJ, *et al.* A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: combination of intra-articular and intraosseous injections of platelet rich plasma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:627-43.
27. Lana JF, Weglein A, Sampson SE, Vicente EF, Huber SC, Souza CV, *et al.* Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee. *J Stem Cells Regen Med.* 2016;12:69-78.
28. Andia I, Abate M. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:635-49.
29. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2017;45:339-46.

# Genética de la lesión cartilaginosa. Factores predictivos de respuesta al tratamiento

**Enrique Caso Peláez**

*Unidad de Investigación, Desarrollo e Innovación. Hospital Costa del Sol. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella (Málaga).*

**Correspondencia:**

Enrique Caso Peláez

**E-mail:** [encape@hcs.es](mailto:encape@hcs.es); [enrique.caso@gmail.com](mailto:enrique.caso@gmail.com)

## Resumen

La degeneración del cartílago articular está mediada por diferentes vías moleculares dependientes de la función de los condrocitos, así como de mecanismos no condrogénicos. La reparación del daño tisular y la respuesta al tratamiento constituyen un reto terapéutico dadas las características del tejido hialino articular y la ausencia de marcadores moleculares derivados de los procesos patogénicos que se asocian a la progresión clínica del daño tisular. El envejecimiento biológico acelerado de los condrocitos se asocia a inestabilidad genética, acortamiento telomérico, alteraciones epigenéticas, pérdida del equilibrio del metabolismo proteico, desregulación de nutrientes específicos, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y alteración de la comunicación intercelular. La comprensión del comportamiento de los sistemas biológicos y de los algoritmos genéticos que permiten el funcionamiento celular está actualmente facilitada por técnicas de secuenciación masiva del genoma, exoma y transcriptoma. Estas técnicas de secuenciación masiva, complementadas con el análisis tisular de expresión génica y microRNA, sin duda nos orientan en la identificación de perfiles o huellas moleculares de sensibilidad y respuesta a tratamientos, y en la mejora del diseño de terapias avanzadas celulares y de ingeniería de tejidos dirigidas a generar cartílago funcional, lo que permitirá, a corto o medio plazo, la implantación en la práctica clínica de estudios sistemáticos de respuesta a los tratamientos.

## Palabras clave

Cartílago articular. Degeneración. Osteoartritis. Genoma. Exoma. Secuenciación. Transcriptoma. MicroRNA.

## Introducción

El cartílago hialino articular es un tejido semirrígido, avascular, alinfático y sin terminaciones nerviosas, especializado para una función de soporte durante el desarrollo embrionario, de almohadilla para las cargas mecánicas y para el rozamiento de los huesos durante el movimiento. Está constituido por una estirpe celular en distintos estadios de diferenciación (células condrogénicas, condroblastos y condrocitos) y una matriz extracelular compuesta por colágenos (fundamentalmente tipo II) y proteoglicanos (principalmente agregano y sulfato de condroitina) que está organizada en capas que muestran un incremento progresivo del grado de calcificación en relación a la proximidad con la superficie ósea que recubre.

La degeneración articular observada en la osteoartritis (OA) se caracteriza por daño y pérdida del cartílago hialino articular, con un patrón similar al causado por una gran carga mecánica. El efecto de la edad como factor de predisposición a la OA está también mediado, en gran medida, por la acción de la carga mecánica a la que se ve sometido el cartílago articular en el tiempo<sup>1</sup>. En este sentido, la carga mecánica, pequeña o moderada, induce cambios atróficos o hipertróficos del cartílago, respectivamente, y una mayor sobrecarga mecánica dispara las vías catabólicas de inflamación y transcripción nuclear. Este catabolismo incrementado conlleva la afectación de la red de colágeno y la pérdida del contenido de proteoglicanos, ambos mediados por la liberación de metaloproteinasas y factores proinflamatorios, limitando la capacidad regenerativa y condicionando por tanto la irreversibilidad de la destrucción del cartílago.

Los estudios básicos y preclínicos orientados a dilucidar factores de riesgo, mecanismos de progresión y eficacia terapéutica, realizados fundamentalmente en modelos animales, no aportan suficiente relevancia clínica por sus limitaciones técnicas relacionadas con el daño tisular inducido. Incluso los resultados obtenidos con nuevos modelos animales de daño tisular profundo parecen no corresponderse con las observaciones clínicas, en especial en cuanto a la detección clínica de la progresión de la enfermedad. Por otro lado, los estudios clínicos en pacientes han mostrado el potencial uso de un relevante espectro de marcadores que podrían ser útiles en la práctica médica.

La pérdida de la función regenerativa del cartílago dañado sostiene la idea de que existen otros factores celulares y moleculares asociados a un envejecimiento biológico acelerado de los condrocitos, incluyendo la inestabilidad genética, el acortamiento telomérico, las alteraciones

epigenéticas (fallos de metilación de secuencias CpG del ADN) asociadas al envejecimiento, la pérdida del equilibrio del metabolismo proteico, la desregulación de nutrientes específicos, la disfunción mitocondrial, la senescencia celular, el agotamiento de células madre y la alteración de la comunicación intercelular. Estos mecanismos también median los efectos nocivos del consumo de tabaco y alcohol, de la obesidad, del estrés y de la depresión. Por otro lado, los efectos rejuvenecedores derivados del ejercicio físico y la dieta hipocalórica son igualmente mediados por estos procesos moleculares, como se demuestra en modelos experimentales generados mediante manipulación genética<sup>2</sup>. El envejecimiento biológico prematuro basado en cambios en la metilación del ADN se ha observado de forma específica en cartílago osteoartrítico en comparación con hueso y sangre<sup>3</sup>.

## Genómica funcional

La genómica funcional busca generar un catálogo de todos los genes y de su función, y comprender el comportamiento de los sistemas biológicos y de los algoritmos genéticos que permiten el funcionamiento celular. La incorporación de técnicas de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing* [NGS]) permite identificar variantes de genes (mutaciones) a gran escala a partir de la secuenciación de regiones codificantes (exones) y no codificantes (intrones) del genoma, pudiendo reconocer aquellas variantes raras que, ocurriendo en menos del 1% de la población, podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis de las enfermedades multifactoriales, incluyendo la degeneración del cartílago articular. En el análisis del exoma completo realizado recientemente por nuestro grupo hemos identificado un conjunto de 11 genes raros, no descritos anteriormente, relacionados con la rotura no traumática del ligamento cruzado anterior, pudiendo además evaluar el papel de todas las variantes de genes de la familia del colágeno y de otros componentes de la matriz<sup>4</sup>. Este análisis a gran escala también permite identificar nuevos marcadores moleculares implicados posiblemente en la capacidad regenerativa individual y la respuesta personalizada a los tratamientos. En este sentido, hemos identificado un gran número de variantes génicas en pacientes con OA (Tablas 1 y 2) comparando variantes puntuales de genes mediante secuenciación de exomas completos (Figura 1).

En este marco también se engloba el estudio del transcriptoma, como conjunto completo de transcritos de

mRNA conteniendo la información sobre miles de genes, que permitirá dirigir hipótesis *a posteriori* con planteamientos más clásicos y limitando el número de genes a estudiar. Células de un mismo organismo y con un mismo genoma pueden llegar a ser tipos celulares muy dispares dependiendo de su transcriptoma, o sea, del conjunto de genes que se están expresando en un momento dado en una célula. En este sentido, la expresión génica observada en el cartílago articular de pacientes con OA de rodilla llevada a cabo por el grupo de Dunn *et al.*<sup>5</sup> mediante análisis de secuenciación del RNA (RNAseq) muestra un patrón caracterizado por una respuesta no condrogénica de proteínas alteradas de la matriz extracelular y de la secreción de proteinasas. Varias vías moleculares se ven afectadas, incluyendo la fase mitótica del ciclo celular, la vía Wnt, la apoptosis y la organización de la matriz extracelular. Todas estas vías moleculares están condicionadas finalmente por alteraciones de factores nucleares de transcripción (FOSL1, AHR, ESF1 y FOXM1), un perfil disminuido de los grados de expresión de los genes SOX9, SOX6, COL11A2, COL9A1/2/3, ACAN y HAPLN1, y un incremento de la expresión de los genes COL1A1, COMP y FN1. Es importante destacar de este estudio que la expresión génica del daño detectado en OA avanzadas se corresponde con el patrón de expresión génica observado en modelos experimentales de respuesta al daño temprano inducido por sobrecarga mecánica. En el estudio de los perfiles de expresión de los genes presentes en el genoma es importante incluir el estudio de microRNA, que son pequeños fragmentos de RNA no traducible codificados en el genoma que actúan regulando negativamente la transcripción de genes reguladores de procesos biológicos y celulares (proliferación, apoptosis, diferenciación celular, etc.), desde la organogénesis hasta la diferenciación tisular. Se han descrito más de 400 microRNA que podrían regular hasta el 30% de la dotación génica del ser humano, y la predicción supera la cifra de 800 microRNA. Su especificidad de órgano, estabilidad y eficacia en el control de la transcripción de mRNA nos facilita la identificación selectiva de perfiles de expresión dentro de cada tejido y, además, poder considerarlas como posibles dianas terapéuticas. Estas secuencias de RNA monocatenario de 20-22 nucleótidos son capaces de marcar el mRNA para su degradación en el citoplasma o bien impedir la traducción de proteínas mediante el complejo RISC y proteínas de la familia Argonaute. Su funcionalidad radica en su interacción con el mRNA, constituyendo módulos reguladores mRNA-microRNA (MRM) con mecanismos alternativos (*cis* y *trans*) en los que participan factores de transcripción (TF), interacciones mRNA/TF y genes (5'-3')

dianas para TF. Si bien los perfiles de expresión del mRNA mantienen una relación inversa a los microRNA que controlan su degradación, esta simple relación no se mantiene con los microRNA que median la inhibición translacional. En estos casos, tanto la sobreexpresión como la represión de microRNA pueden condicionar una inhibición directa de la translación de múltiples mRNA diana. Existen a su vez diferencias significativas entre los grados de expresión de mRNA en función de si están o no sujetos a control transcripcional por múltiples microRNA, induciendo una mayor degradación de mRNA con diversos sitios de unión para microRNA. Concretamente, la presencia de una expresión alterada de microRNA en pacientes con degeneración del disco intervertebral refleja el papel de estos microRNA en la patogénesis de la OA<sup>6</sup> y otros trastornos articulares degenerativos<sup>7</sup>. La detección de los microRNA de regulación de la homeostasis y patogénesis de la OA y su progresión<sup>8</sup> supone un primer paso en el diseño de terapias dirigidas y personalizadas en el tratamiento de la OA. El análisis de *microarrays* constituye, pues, una herramienta que aporta valor y rapidez para evaluar el proceso de OA, la identificación de biomarcadores y dianas para fármacos, y el desarrollo de nuevas terapias basadas en ingeniería de tejidos.

## Terapias avanzadas

La mayoría de los tratamientos no quirúrgicos de los trastornos degenerativos de la rodilla han ido dirigidos a tratar estadios avanzados de la OA. Tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, dieta, ejercicio y terapias mínimamente invasivas con productos biológicos con efecto modificador de los procesos moleculares intraarticulares están en la bandeja de salida de centros especializados y empresas biotecnológicas. Los tratamientos actuales con analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 y corticoides no retrasan la progresión de la OA ni revierten el daño articular. No existe un único fármaco eficaz, y los muchos disponibles no están exentos de efectos secundarios. La inyección intraarticular con ácido hialurónico, bien tolerada y carente de efectos sistémicos, muestra resultados positivos en los primeros 3 meses, que persisten hasta 6-12 meses en la OA de rodilla<sup>9</sup>. Estos abordajes, aplicados de forma combinada en fases tempranas de la OA, constituirán un abordaje conservador estratégico y eficaz si se persiguen objetivos clínicos bien definidos en el marco de ensayos clínicos, y sin duda deberán contribuir a incrementar el limitado soporte

**Tabla 1.** Características de las variantes génicas raras detectadas en un paciente con osteoartrosis asociada al envejecimiento, mediante secuenciación del exoma completo (WES).

Genes	Locus	Type	Location	Variant effect	Coding
ADAMTSL2	9:136419629	SNV	Exonic	Missense	c.1090G>A
CAV3	3:8787313	SNV	Exonic	Missense	c.216C>G
CCL16	17:34304748	SNV	Exonic	Nonsense	c.217C>T
CDKL1	14:50796848	INDEL	Exonic	NonFSD	c.1018_1020 delGAT
CDKL4	2:39406374	SNV	Exonic	Missense	c.881T>A
CTSB	8:11704573	SNV	Exonic	Missense	c.781C>T
COL7A1	3:48627789	SNV	Exonic	Missense	c.1907G>T
COL6A2	21:47551964	SNV	Exonic	Missense	c.2558G>A
CSF1	1:110467433	SNV	Exonic	Missense	c.1605G>T
CSF3R	1:36937689	SNV	Exonic	Missense	c.1049G>T
CX3CR1	3:39307832	SNV	Exonic	Missense	c.265A>G
HSD17B6	12:57167653	SNV	Exonic	Missense	c.17C>T
LAMC1	1:183102632	SNV	Exonic	Missense	c.3796G>A
LRP6	12:12301975	SNV	Exonic	Missense	c.3107A>G
MMP13	11:102815039	SNV	Exonic	Missense	c.1372C>T
			Exonic	Missense	c.1318A>G
NOTCH1	9:139400320	SNV	Exonic	Missense	c.4028C>T
NOTCH2NL	1:145273345	SNV	Exonic	Missense	c.199T>C
	1:145281543				c.473C>T
	1:145281613				c.543C>A
	1:145281633				c.563C>A
NOTCH4	6:32180684	SNV	Exonic	Missense	c.2443T>G
PLA2G4D	15:42386638	SNV	Exonic	Missense	c.20G>T
PLA2G6	22:38508301	INDEL	Exonic	Missens	c.2283C>A,
		SNV		FSD	c.2287_2287 delC
PDLIM5	4:95532300	SNV	Exonic	Missense	c.956A>C
PRPF38B	1:109242056	SNV	Exonic	Missense	c.1055G>A
PPP1R18	6:30653753	MNV	Exonic	FSD	c.42_42delG
SEC63	5:134002614	SNV	Exonic	Missense	c.667G>C
SEC16A	9:139369091	SNV	Exonic	Missense	c.2977G>A
SEC23IP	10:121658400	SNV	Exonic	Missense	c.625C>T
SEC22B	1:145115815	SNV	Exonic	Missense	c.574A>C
SGK3	8:67734638	SNV	Exonic	Missense	c.361A>G
SLC2A7	1:9074858	SNV	Exonic	Missense	c.785C>G
SLC5A10	17:18862551	SNV	Exonic	Missense	c.287A>T
	17:18881091	SNV	Exonic	Missense	c.1888C>T
SLC6A6	3:14489107	SNV	Exonic	Missense	c.382G>A
SLC9A2	2:103324820	SNV	Exonic	Missense	c.2311G>A
SLC17A5	6:74331587	SNV	Exonic	Nonsense	c.918T>G
SLC18A3	10:50820345	SNV	Exonic	Missense	c.1559C>A
SLC22A17	14:23815957	SNV	Exonic	Missense	c.1517G>C
SLC22A24	11:62863514	INDEL	Exonic	FSI	c.1018_1019 insC
SLC22A31	16:89265100	MNV	Exonic	Missense	c.233_234 delGCinsAT
SLC26A7	8:92355599	SNV	Exonic	Missense	c.1045C>T
SLC35A1	6:88187196	SNV	Exonic	Missense	c.133A>G
SLC36A2	5:150715047	SNV	Exonic	Missense	c.587C>T
SLC9B1	4:103911069	SNV	Exonic	Missense	c.99G>T
SLC35B3	6:8417198	SNV	Exonic	Missense	c.904C>A
	6:8419860	INDEL	Exonic	NonFSD	c.730_732 delAAT
SOX9	17:70120109	SNV	Exonic	Missense	c.1111G>C
	17:70120112	SNV	Exonic	Missense	c.1114G>C
TNFRSF8	1:12175729	SNV	Exonic	Missense	c.889C>T
WIF1	12:65445163	SNV	Exonic	Missense	c.1106G>A

INDEL: Insertion/deletion; MNV: multiple nucleotide variant; ND: no datos; FSI: frameshift insertion; FSD: frameshift deletion; EVS: NHLBI Exome Sequencing Project (ESP), Exome Variant Server <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>; ExAC: ExAC Browser (Beta), Exome Aggregation Consortium (<http://exac.broadinstitute.org/>); 1000 Genomes: IGS y 1000 Genomes Project <http://www.internationalgenome.org/>).

Amino acid change	Exon	ExAC global	EVS global	1000 Genomes global	Occurrence (n = 693)
p.Val364Ile	10	ND	ND	ND	0.3867
p.Cys72Trp	2	0.0011	0.0013	0.0009	0.00577
p.Arg73Ter	3	0.0001	0,00	0.0003	0
p.Asp34Odel	9	0.0010	0.0004	0	0.0014
p.Ile294Asn	8	ND	ND	ND	0.0115
p.Leu261Phe	8	0.0000	0.0001	0.0001	0
p.Gly636Val	15	0.0042	0.0043	0.0021	0.0230
p.Arg853Gln	28	0.0032	0.0021	0.0035	0.0101
p.Leu535Phe	7	ND	ND	ND	0.0259
p.Arg350Met	9	ND	ND	ND	0
p.Thr89Ala	2	0.0028	0.0028	0.0007	0.0115
p.Ala6Val	2	0.0008	0.0009	0.0007	0.0014
p.Glu1266Lys	22	0.0034	0.0031	0.0025	0.0230
p.Asn1036Ser	14	0.0000	0.0002	0	0.0014
p.Arg458Cys	10	0.0006	0.0009	0.0011	0.0086
p.Asn440Asp	9	0.0049	0.0071	0.0061	0.0245
p.Ala1343Val	25	0.0018	0	0.0001	0.0057
p.Ser67Pro	3	0.4175	0	0	0.8297
p.Thr158Ile	4	0.4807	0	0	0.8816
p.Ser181Arg	4	0.4148	0	0	0.6854
p.Pro188His	4	0.4052	0	0	0.6709
p.Cys815Gly	16	0.0046	0.0026	0.0033	0.0274
p.Gly7Val	1	0.0042	0.0024	0.0031	0.0101
p.Asn761Lys,	17	ND	ND	ND	0.0476
p.Gln763fs					
p.Tyr319Ser	11	ND	ND	ND	0.00144
p.Arg352Lys	6	0.0078	0.0069	0.0033	0.0158
p.Arg15fs	2	ND	ND	ND	0.0995
p.Ala223Pro	3	0.0000	0	0	0.0043
p.Ala993Thr	3	0.0028	0.0035	0.0015	0.0057
p.Pro209Ser	2	0.0090	0.0059	0.0027	0.0173
p.Thr192Pro	5	0.0759	0.0024	0	0.0995
p.Ser121Gly	8	0.0000	0,00	0,00	0.0043
p.Ala262Gly	7	ND	ND	ND	0.0014
p.Asn96Ile	3	0.0027	0.0023	0.0009	0.0173
p.Arg630Trp	5	0.0026	0.0023	0.0013	0.0072
p.Val128Ile	5	0.0121	0.0064	0.0053	0.0086
p.Asp771Asn	12	0.0042	0.0039	0.0015	0.0129
p.Tyr306Ter	7	0.0000	0	0.0003	0.0014
p.Ala520Glu	1	0.9989	0.9957	0.9974	0.9826
p.Arg506Pro	9	0.0001	0	0	0
p.Leu340fs	6	ND	ND	ND	0.0187
p.Gly78Asp	4	ND	ND	ND	0.1486
p.Leu349Phe	9	0.0049	0.0023	0.0009	0.0057
p.Thr45Ala	2	0.0027	0.0035	0.0011	0.0072
p.Thr196Ile	6	0.0013	0.0020	0.0007	0.0014
p.Gln33His	3	0.9968	0.9959	0.9984	0.9552
p.Leu302Ile	9	0.0007	0.0008	0.0009	0
p.Asn244del	7	0.0000	0	0	0
p.Ala371Pro	3	ND	ND	ND	0.0620
p.Ala372Pro	3	ND	ND	ND	0.0981
p.Arg297Cys	8	0.9999	0	1	0.1731
p.Arg369Gln	10	0.0005	0.0003	0,00	0.0057

**Tabla 2.** Genotipo de las variantes génicas raras detectadas en un paciente con osteoartritis asociada al envejecimiento mediante secuenciación del exoma completo (WES).

Genes	dbSNPs	Ref	Genotype	Coverage	Allele coverage
ADAMTSL2	rs201141885	G	G/A	167	G=101, A=66
	rs375112826	TC	T/T	48	TC=12, T=36
CAV3	rs116840776	C	C/G	170	C=76, G=94
CCL16	rs192887586	G	A/A	144	G=0, A=144
CDKL4	-	A	A/T	141	A=97, T=44
CDKL1	rs11570885	TATC	TATC/T	120	TATC=73, T=47
COL7A1	rs116005007	C	C/A	93	C=45, A=48
COL6A2	rs144830948	G	G/A	55	G=29, A=26
CSF1	rs149031792	G	G/T	157	G=120, T=37
CSF3R	-	C	C/A	21	C=9, A=12
CTSB	rs375885162	G	G/A	231	G=104, A=127
CX3CR1	rs199811198	T	T/C	77	T=40, C=37
HSD17B6	rs142198758	C	C/T	221	C=103, T=118
LAMC1	rs34995260	G	G/A	59	G=28, A=31
LRP6	rs143873199	T	T/C	145	T=77, C=68
MMP13	rs142064825	G	G/A	118	G=67, A=51
NOTCH2NL	rs75987820	T	T/C	400	T=312, C=88
	rs8002	C	C/T	400	C=326, T=74
	rs12120756	C	C/A	400	C=310, A=90
	rs28576333	C	C/A	400	C=311, A=89
NOTCH4	rs150079294	A	A/C	159	A=85, C=74
NOTCH1	rs183156491	G	G/A	399	G=208, A=191
PDLIM5	rs95532300	A	A/C	133	A=65, C=68
PLA2G4B	rs150273593	T	T/G	215	T=103, G=112
PLA2G6	rs373493102	TGGGG G	TGGGG/TGG GGT	257	TGGGGG=0, TGGGG=196, TGGGGT=61
PPP1R18	rs370875519	GC	GC/G	351	GC=221, G=130
PRPF38B	rs111751551	G	G/A	65	G=38, A=27
SEC24A	rs201209495	ACCCCC	ACCCAC/AC	21	ACCCCA=0, ACCCAC=21
	rs202213247	A	CCCAC		
	-	G	C/C	17	G=0, C=17
	-	G	G/T	38	G=15, T=23
SEC16A	rs11788702	C	C/T	157	C=85, T=72
SEC23IP	rs148955366	C	C/T	159	C=77, T=82
SGK3	-	A	A/G	58	A=38, G=20
SLC25A30	rs181281502, rs77102193	TTAA	T/T	18	TTAA=0, TA=0, T=17, TTA=1
SLC30A5	rs17330153, rs34626087	C	C/T	65	C=39, T=26
SLC2A7	-	G	G/C	128	G=105, C=23
SLC5A10	rs148178887	A	A/T	115	A=64, T=51
	rs201046878	G	G/A	83	G=46, A=37
SLC6A6	rs62233560	G	G/A	126	G=62, A=64
SLC9A2	rs56156264	G	G/A	139	G=66, A=73
SLC17A5	rs201284672	A	A/C	139	A=73, C=66
SLC18A3	rs8187730	C	A/A	115	C=0, A=115
SLC22A17	-	C	C/G	198	C=141, G=57
SLC22A31	rs61732366, rs74640353	GC	GC/AT	136	GC=64, AT=72
SLC26A7	rs113085952	C	C/T	170	C=87, T=83
SLC35A1	rs145006535	A	A/G	189	A=88, G=101
SLC36A2	rs146604514	G	G/A	125	G=66, A=59
SLC9B1	rs2715591	C	A/A	46	C=0, A=46
SLC35B3	rs143437815	G	G/T	66	G=38, T=28
	-	CATT	CATT/C	19	CATT=7, C=12
SOX9	-	G	G/C	5	G=2, C=3
				6	G=3, C=3
TNFRSF8	rs1763642	C	T/T	7	C=0, T=7
WIF1	rs138241385	C	C/T	103	C=36, T=67

dbSNPs: base de datos de polimorfismos de nucleótidos; Ref: nucleótido de referencia; Var: variante génica.

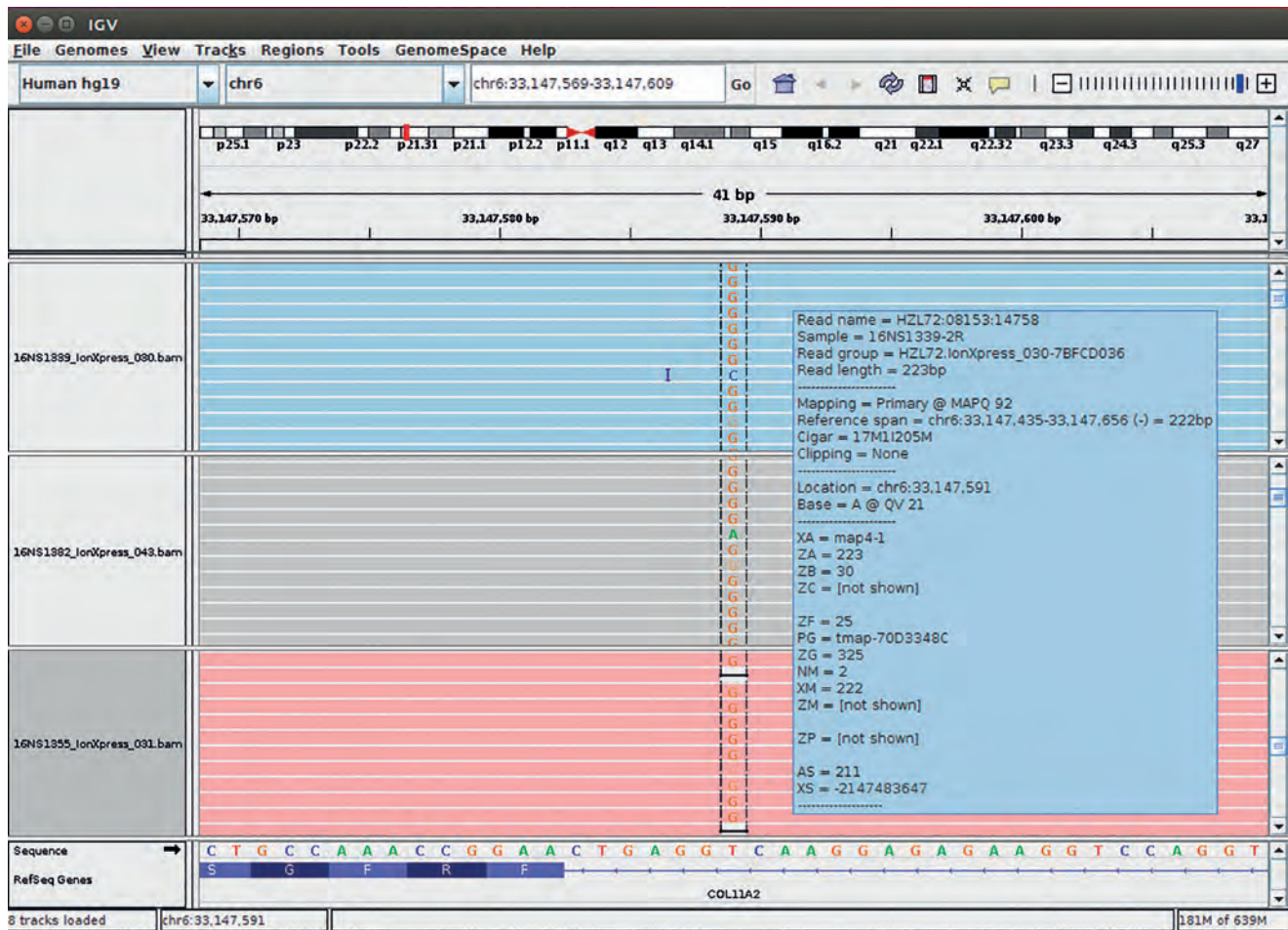


Ref+/Ref-Var+/Var-	Prediction scores
G=49/52, A=39/27 TC=2/10, T=9/27 C=38/38, G=43/51 G=0/0, A=76/68 A=47/50, T=1/43 TATC=29/44, T=18/29	T/B/U/N/N/T/T/N - T/P/D/A/M/D/D/D T/.N/D/.//.- T/P/N/N/L/T/T/N -
C=32/13 A=30/18 G=12/17, A=16/10 G=52/68, T=36/1 C=5/4, A=2/10 G=54/50, A=66/61 T=19/21, C=13/24 C=55/48, T=65/53 G=20/8, A=12/19 T=52/25, C=40/28 G=31/36, A=20/31 T=163/149, C=50/38 C=146/180, T=32/42 C=167/143, A=52/38 C=165/146, A=52/37 A=27/58, C=31/43 G=98/110, A=87/104 A=35/30, C=31/37 T=63/40, G=64/48 TGGGGG=0/0, TGGGG=53/143, TGGGGT=61/0	D/P/N/D/M/T/T/D T/B/N/D/N/D/T/N T/B/N/N/N/T/T/N D/P/N/N/L/T/T/N T/D/N/N/L/D/T/N D/B/N/N/N/T/T/N T/B/N/N/N/T/T/N T/B/D/D/N/T/T/N T/P/U/D/L/D/D/D D/P/.D/M/T/T/N T/P/.N/N/T/T/N T/D/.N/L/D/T/D T/P/.N/L/T/T/N T/D/.D/M/T/T/N D/D/D/D/H/D/D/D T/P/U/D/N/D/D/N T/B/.N/.T/T/N - - -
GC=93/128, G=118/12 G=17/21, A=15/12 ACCCCA=0/0, ACCCAC=21/0 G=0/0, C=16/1 G=9/6, T=16/7 C=36/49, T=34/38 C=44/33, T=48/34 A=17/21, G=11/9 TTAA=0/0, TA=0/0, T=9/8, TTA=0/1 C=21/18, T=12/14	- T/B/D/D/N/T/T/N - T/B/N/N/N/T/T/N - D/B/N/D/M/T/T/N T/B/N/D/L/D/D/D T/B/D/N/L/T/T/N - -
G=44/61, C=22/1 A=35/29, T=35/16 G=21/25, A=17/20 G=37/25, A=33/31 G=20/46, A=15/58 A=52/21, C=50/16 C=0/0, A=69/46 C=90/51, G=28/29 GC=40/24, AT=42/30	T/P/N/N/M/T/T/D D/D/D/D/M/D/D/D D/P/N/N/L/T/T/N T/B/N/N/N/T/T/N T/B/N/N/N/T/T/N T/.D/D/.//. T/B/N/P/N/T/T/N D/D/D/D/N/T/T/N -
C=33/54, T=48/35 A=44/44, G=52/49 G=40/26, A=35/24 C=0/0, A=30/16 G=13/25, T=6/22 CATT=3/4, C=4/8 G=2/0, C=3/0 G=2/1, C=3/0 C=0/0, T=5/2 C=19/17, T=25/42	T/D/D/D/L/D/D/D D/D/U/D/M/T/T/D T/B/N/N/L/T/T/N T/B/N/P/N/T/T/N .B/N/D/L/T/T/N - T/B/N/N/N/D/D/N T/B/U/N/N/D/T/D T/B/.P/.T/T/N .B/N/N/L/T/T/N

científico existente<sup>10</sup>. La dieta y el ejercicio requieren mayor evidencia científica.

Parece necesario un mayor conocimiento de los mecanismos de la homeostasis, la degeneración en fase temprana y la regeneración del tejido articular para poder identificar dianas terapéuticas más apropiadas no solo para la OA, sino también para otros procesos patológicos que se desarrollan en la compleja articulación de la rodilla. La capacidad regenerativa de un cartílago dañado es limitada y su inmunogenicidad es dependiente del tipo de material alotrasplantado, diferenciando entre tejido completo no inmunogénico y células mesenquimales inmunomoduladoras<sup>11</sup>. La ausencia de vascularización del cartílago y la existencia de una única estirpe celular, los condrocitos, nutrida a expensas del líquido sinovial, son características propias que conllevan, por un lado, una limitada capacidad regenerativa, y por otro, una oportunidad para estrategias de terapia celular homogénea con condrocitos aislados o con células mesenquimales con potencial de diferenciación terminal a condrocitos, sustentados o no con moldes de biomateriales (*scaffolds*) para facilitar la reparación de áreas de cartílago dañado<sup>12</sup>. Las opciones al tratamiento del daño articular incluyen las técnicas convencionales (estimulación de la médula ósea, autoinjerto o aloinjerto osteocondral) o las alternativas avanzadas y novedosas como son los implantes de condrocitos, el uso de biorreactores, factores de crecimiento, células madre mesenquimales y células genéticamente modificadas<sup>13</sup>. En este marco de las terapias avanzadas, el desarrollo de la terapia celular aislada o combinada con estructuras de soporte creadas mediante ingeniería de tejidos ha supuesto un refuerzo a las estrategias de reparación del cartílago articular<sup>14-16</sup>. Además, la incorporación de estudios nanoestructurados de tejidos, topografía de la superficie de los materiales, bioactivación y modificaciones de nanopartículas permitirá incrementar el conocimiento de los requerimientos celulares de los tejidos artificiales generados para la reparación del cartílago articular, y mejorar las respuestas terapéuticas actualmente no satisfactorias<sup>17</sup>. Sin embargo, el envejecimiento de las propias células madre multipotenciales o de sus respectivos nichos de crecimiento debe de ser analizado como un posible factor determinante de la eficacia clínica de las terapias celulares<sup>18</sup>. Otras alternativas terapéuticas, como el tratamiento con pioglitazona en modelos animales experimentales de OA, muestran una reducción de la gravedad de la acelerada degradación del cartílago articular mediada por los productos de la glicación avanzada (AGE, *advanced glycation*

**Figura 1.** La plataforma *Integrative Genomics Viewer* (IGV) permite una visualización de alta calidad para explorar de manera comparativa variantes genéticas detectadas mediante secuenciación del exoma completo. La imagen muestra comparativamente la variante del gen COL11A2 detectada en tres pacientes con osteoartritis.



end)<sup>19</sup>. La pérdida del balance del estrés oxidativo y la regulación negativa del superóxido mitocondrial en los condrocitos median la degeneración del cartílago articular experimentalmente inducida por estrés mecánico o envejecimiento, y por ello el tratamiento intraarticular con antioxidantes revierte dicho mecanismo degenerativo<sup>20</sup>. El depósito de amiloide asociado a la transtiretina (TTR) mutada contribuye al daño celular y de la matriz extracelular del cartílago articular en la OA y esta acción es inhibida con resveratrol, un estabilizador de la estructura tetramérica del TTR<sup>21</sup>. Esta variante genética y amiloidógena de la transtiretina (TTR) induce la muerte celular y la expresión de citocinas proinflamatorias y enzimas de degradación de la matriz extracelular, a través de los receptores *Toll-like 4*, los AGE y la p38 MAPK, por lo que las terapias dirigidas a estabilizar la TTR pueden ser de

utilidad para reducir la citotoxicidad inducida por TTR y con ello facilitar el manejo de la OA.

La investigación translacional de sistemas, o medicina de sistemas, debe ser entendida como un nuevo modelo de asistencia que utiliza tecnologías de perfiles “ómicos” para identificar la adecuada estrategia terapéutica para cada persona y tiempo, así como para establecer la predisposición a la enfermedad en poblaciones determinadas y proporcionar una prevención estratificada a tiempo. Este concepto que define la medicina de precisión o personalizada es especialmente relevante para los pacientes que no responden al tratamiento, y en este sentido, el reciente desarrollo y la utilización de tecnologías NGS permitirá, a corto o medio plazo, la implantación en la práctica clínica de estudios sistemáticos de respuesta a los tratamientos.

## Bibliografía

- Jørgensen AE, Kjær M, Heinemeier KM. The effect of aging and mechanical loading on the metabolism of articular cartilage. *J Rheumatol*. 2017 Mar 1. pii: jrheum.160226. doi: 10.3899/jrheum.160226. [Epub ahead of print]
- van den Berg WB. Lessons from animal models of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10:26-9.
- Vidal-Bralo L, López-Golan Y, Mera-Varela A, Rego-Pérez I, Horvath S, Zhang Y, et al. Specific premature epigenetic aging of cartilage in osteoarthritis. *Aging (Albany NY)*. 2016;8:2222-30.
- Caso E, Maestro A, Sabiers CC, Godino M, Caracuel Z, Pons J, et al. Whole-exome sequencing analysis in twin sibling males with an anterior cruciate ligament rupture. *Injury*. 2016;47(Suppl 3):S41-S50.
- Dunn SL, Soul J, Anand S, Schwartz JM, Boot-Handford RP, Hardingham TE. Gene expression changes in damaged osteoarthritic cartilage identify a signature of non-chondrogenic and mechanical responses. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:1431-40.
- Papanagnou P, Stivarou T, Tsironi M. The role of miRNAs in common inflammatory arthropathies: osteoarthritis and gouty arthritis. *Biomolecules*. 2016;6(4). pii: E44.
- Zhou X, Chen L, Grad S, Alini M, Pan H, Yang D, et al. The roles and perspectives of microRNAs as biomarkers for intervertebral disc degeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017 Mar 3. doi: 10.1002/term.2261. [Epub ahead of print]
- van Meurs JB. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25:181-9.
- Abate M, Pulcini D, Di Iorio A, Schiavone C. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for treatment of osteoarthritis in the elderly. *Curr Pharm Des*. 2010;16:631-40.
- Filardo G, Kon E, Longo UG, Madry H, Marchettini P, Marmotti A, et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24:1775-85.
- Smith B, Sigal IR, Grande DA. Immunology and cartilage regeneration. *Immunol Res*. 2015;63:181-6.
- Mardones R, Jofré CM, Minguell JJ. Cell therapy and tissue engineering approaches for cartilage repair and/or regeneration. *Int J Stem Cells*. 2015;8:48-53.
- Liras A, Gaban AS, Rodríguez-Merchán EC. Cartilage restoration in haemophilia: advanced therapies. *Haemophilia*. 2012;18:672-9.
- Bhardwaj N, Devi D, Mandal BB. Tissue-engineered cartilage: the crossroads of biomaterials, cells and stimulating factors. *Macromol Biosci*. 2015;15:153-82.
- Izadifar Z, Chen X, Kulyk W. Strategic design and fabrication of engineered scaffolds for articular cartilage repair. *J Funct Biomater*. 2012;3:799-838.
- Naujoks C, Meyer U, Wiesmann HP, Jäsche-Meyer J, Hohoff A, Deprich R, et al. Principles of cartilage tissue engineering in TMJ reconstruction. *Head Face Med*. 2008;4:3.
- Giannoni P, Narcisi R. Nano-approaches in cartilage repair. *J Appl Biomater Biomech*. 2009;7:1-12.
- Schimke MM, Marozin S, Lepperdinger G. Patient-specific age: the other side of the coin in advanced mesenchymal stem cell therapy. *Front Physiol*. 2015;6:362.
- Li Y, Zhang Y, Chen C, Zhang H, Ma C, Xia Y. Establishment of a rabbit model to study the influence of advanced glycation end products accumulation on osteoarthritis and the protective effect of pioglitazone. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:307-14.
- Koike M, Nojiri H, Ozawa Y, Watanabe K, Muramatsu Y, Kaneko H, et al. Mechanical overloading causes mitochondrial superoxide and SOD2 imbalance in chondrocytes resulting in cartilage degeneration. *Sci Rep*. 2015;5:11722.
- Akasaki Y, Reixach N, Matsuzaki T, Álvarez-García O, Olmer M, Iwamoto Y, et al. Transthyretin deposition in articular cartilage: a novel mechanism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2097-107.

# Actualización en el tratamiento quirúrgico de las lesiones osteocondrales del astrágalo

Enrique Sánchez Morata<sup>1</sup>, María Ángela Mellado Romero<sup>1</sup>, Mónica Álvarez Muñoz<sup>1</sup>,  
Jesús Vilá y Rico<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

<sup>2</sup>Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

**Correspondencia:**

Jesús Vilá y Rico

**E-mail:** vilayrico@gmail.com

## Resumen

El tratamiento de las lesiones osteocondrales del astrágalo constituye un reto terapéutico. El primer punto para un correcto tratamiento es un adecuado diagnóstico y una correcta caracterización de la lesión, siguiendo la clasificación de la *International Cartilage Repair Society* (ICRS). Es importante identificar los factores pronósticos, así como la presencia de inestabilidades asociadas o desaxaciones, y realizar una meticulosa valoración de la lesión en función de su localización, extensión, profundidad y estado del hueso subcondral. Las líneas de tratamiento pueden dividirse en tres: técnicas de estimulación medular, técnicas de sustitución o reparación, y técnicas de regeneración. El objetivo de este artículo de revisión es valorar los factores que pueden afectar al éxito del tratamiento, analizar las distintas técnicas quirúrgicas y llevar a cabo una revisión bibliográfica que nos permita establecer unos grados de recomendación en el tratamiento de las lesiones osteocondrales del astrágalo.

## Palabras clave:

Lesiones osteocondrales. Astrágalo. Esguince de tobillo. Inestabilidad de tobillo.

## Introducción

Las lesiones osteocondrales (LOC) del astrágalo son lesiones poco frecuentes, pero suponen un reto terapéutico. El astrágalo tiene una limitada capacidad reparativa, ya que gran parte de su superficie está recubierta de cartílago hialino, tejido altamente especializado no vascularizado<sup>1</sup>.

La etiología no se conoce con exactitud, pero parece estar relacionada con lesiones traumáticas<sup>2-4</sup>. Se describe que entre un 6,5% y un 18% de los esguinces de tobillo, un 66% de las inestabilidades crónicas de tobillo y un 73% de las fracturas de tobillo pueden asociarse a lesiones osteocondrales<sup>5</sup>. Berndt y Harty describieron dos tipos de mecanismos lesionales<sup>6</sup>:

- *Lesiones anterolaterales*: se producen por un mecanismo de dorsiflexión más inversión del pie, en las que el peroné impacta contra el astrágalo creando lesiones poco profundas.
- *Lesiones posteromediales*: se producen por un mecanismo de flexión plantar más inversión del pie más rotación externa del tobillo. En este caso, la impactación del astrágalo es contra la tibia y son lesiones más profundas.

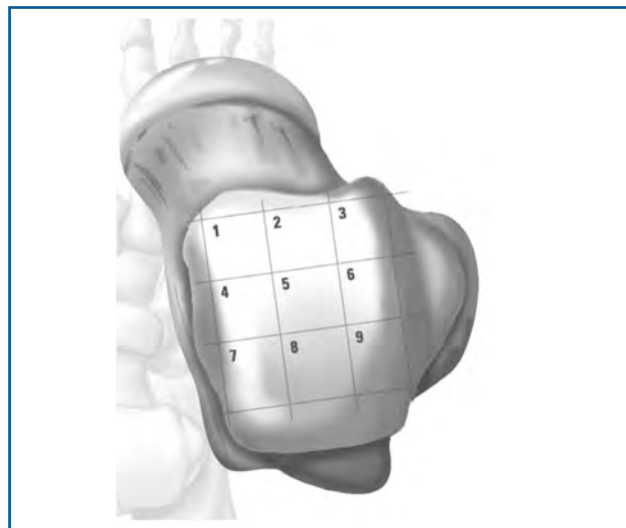
Para el diagnóstico empleamos fundamentalmente tres pruebas de imagen. En primer lugar, las radiografías en carga, que deben ser siempre la primera prueba a utilizar. En segundo lugar, la tomografía computarizada (TC) es la técnica que ofrece un diagnóstico más preciso y que mejor define las dimensiones y la localización de la lesión<sup>7</sup>. Por último, la resonancia magnética (RM) y la artro-RM suelen sobrevalorar la lesión debido a la variabilidad en los cambios de señal que se producen tras cualquier lesión aguda de tobillo con presencia de edema óseo<sup>8</sup>; sin embargo, son muy útiles para el diagnóstico de lesiones asociadas (lesiones ligamentosas, patología de tendones peroneos, pinzamiento de partes blandas...).

## Factores a tener en cuenta en la planificación preoperatoria

### Localización de las lesiones

Elias *et al.*<sup>9</sup> realizaron una clasificación en función de la localización anatómica, desarrollando un mapa topográfico que divide la superficie astragalina en una cuadrícula de 3 × 3 y por tanto se obtienen nueve localizaciones para estas

**Figura 1.** Esquema de la cuadrícula anatómica de la cúpula astragalina.



lesiones (Figura 1). La zona 1 es la más anterior y medial, la 3 es la más anterior y lateral, la 7 es posterior y medial, y la 9 es posterior y lateral. Las zonas más frecuentemente lesionadas son la centromedial (zona 4), con un 53% de los casos, y la centrolateral (zona 6), con un 26%<sup>2</sup>. Las lesiones laterales, debido a la retroversión del peroné, habitualmente son más accesibles por vía artroscópica.

## Clasificación

Se han llevado a cabo distintas clasificaciones basándose en los hallazgos en la radiografía convencional, la TC o la RM, aunque actualmente la más admitida es la clasificación de la *International Cartilage Repair Society* (ICRS), que se basa en los hallazgos artroscópicos<sup>10</sup> (Tabla 1). Según recientes estudios, es una clasificación válida y que presenta una buena correlación interobservador e intraobservador<sup>11</sup>.

## Hueso subcondral

Uno de los factores importantes al valorar la técnica quirúrgica es la afectación del hueso subcondral. Por un lado, la profundidad de la lesión y el grado de afectación del hueso subcondral son factores a tener en cuenta para optar por una técnica u otra, y por otro lado, en estos casos estamos obligados a aportar injerto autólogo de esponjosa de cresta iliaca o de la osteotomía maléolo medial cuando sea preciso.

**Tabla 1.** Clasificación de las lesiones osteocondrales de la *International Cartilage Repair Society*.

<b>Grado 1. Compresión del hueso trabecular subcondral</b>
1a. Lesiones superficiales
1b. Fisuras superficiales
<b>Grado 2. Defecto articular de menos del 50% del espesor</b>
<b>Grado 3. Lesión grave</b>
3a. Defecto articular de más del 50% del espesor
3b. Por debajo de la capa calcificada
3c. Por debajo de la superficie del hueso subcondral
3d. Incluye abultamiento y quistes condrales alrededor de la lesión
<b>Grado 4. Lesión muy grave</b>
4a. Penetra en el hueso subcondral, pero no todo el diámetro de la lesión
4b. Afecta a todo el diámetro

**Tabla 2.** Resumen de los grados de recomendación.

Tratamiento	Grado de recomendación
Conservador	B
Microfracturas	B
Brocado subcondral ( <i>drilling</i> )	B
Reducción abierta y fijación interna del fragmento	C
Trasplante osteocondral autólogo	B
Trasplante de aloinjerto	C
Implantación de cultivo de condrocitos autólogo (ACI)	B
Condrogénesis inducida por matriz autóloga (AMIC)	I
Productos con partículas de colágeno	I
Matriz con células precursoras asociadas (MAST)	I

## Factores pronósticos

Distintos estudios correlacionan un peor resultado funcional a medio y largo plazo con factores como la obesidad (índice de masa corporal >25%) y las lesiones de localización lateral y una profundidad mayor de 10 mm<sup>2,3,12</sup>. Asimismo, debemos mencionar que existen otros factores que favorecen la formación de fibrocartilago, como la edad, la presencia de un cartilago estable alrededor de la lesión y la ausencia de deformidades angulares y de defectos de pequeño tamaño (<1,5 cm<sup>2</sup>). Diversos estudios han deter-

minado que las lesiones mayores de 1,5 cm<sup>2</sup> y las lesiones quísticas tienen peores resultados que las lesiones de menor tamaño<sup>3</sup>.

## Presencia de inestabilidades

La alta asociación de lesiones osteocondrales del astrágalo e inestabilidad crónica obligará a la realización de técnicas de estabilización del complejo ligamentoso lateral asociadas. Las técnicas de reparación anatómicas reconstruyen mejor la cinemática articular y se asocian con unos mejores resultados funcionales.

## Deformidades angulares

Un aspecto de gran importancia en la evaluación preoperatoria es la valoración de la presencia de deformidades angulares en varo o valgo del tobillo/retropié, que habitualmente condicionan el pronóstico y la evolución natural de este tipo de lesiones.

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento es crear un cartilago estable, eliminar el dolor, restaurar la función del tobillo y evitar la progresión a artrosis<sup>2</sup>.

Existe consenso sobre la necesidad de iniciar tratamiento conservador en las lesiones de grado 1 asintomáticas o con poca sintomatología, cuando hay importante edema subcondral y en aquellos casos en los que no existe un fragmento osteocondral desprendido<sup>13,14</sup>.

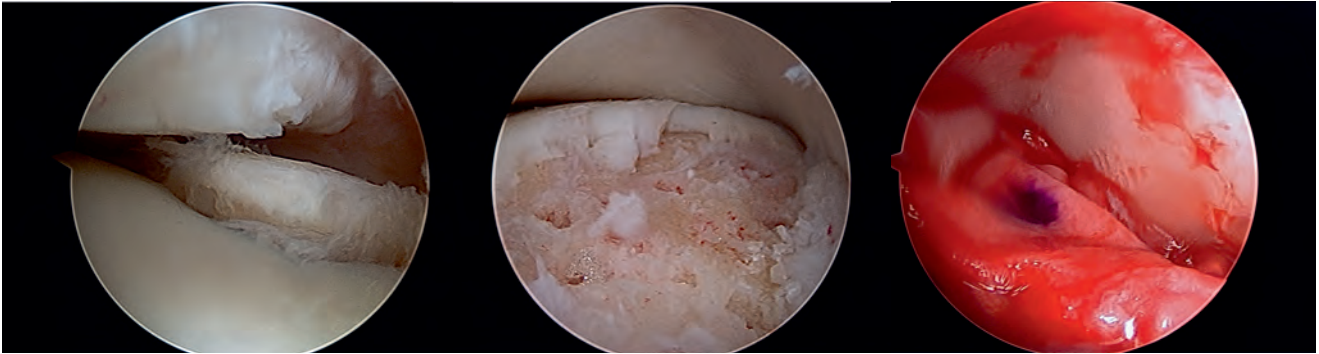
Podemos diferenciar tres grandes líneas de tratamiento quirúrgico: técnicas de estimulación de la médula ósea, técnicas de sustitución y técnicas de regeneración.

Tanto al tratamiento conservador como a las técnicas quirúrgicas pueden sumarse terapias adyuvantes.

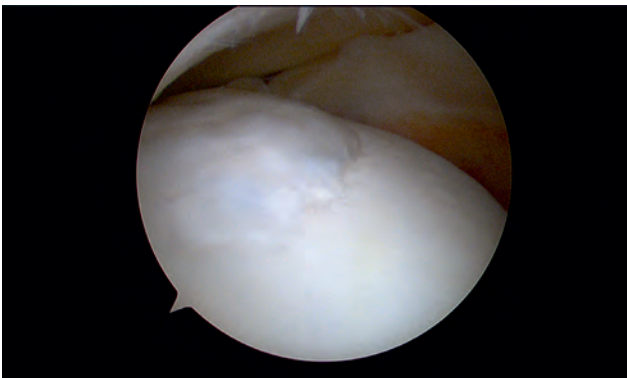
## Técnicas de estimulación de la médula ósea

Su objetivo es crear canales de acceso vascular al hueso subcondral con elementos medulares (células precursoras, factores de crecimiento) para favorecer la formación de fibrocartilago<sup>3</sup>. La matriz extracelular inicialmente contiene

**Figura 2.** Lesión osteocondral vertiente talar medial (zona 4). Desbridamiento, nanofracturas y aporte de matriz de colágeno (Chondro-Gide; Geistlich Pharma, Wolhusen, Switzerland).



**Figura 3.** *Second look* de una lesión osteocondral tratada mediante microperforaciones. Se observa un fibrocartílago estable tapizando el lecho lesional.



colágeno de tipo II, pero existen estudios que demuestran, con el paso del tiempo, la transformación a tejido cicatricial con predominio de colágeno de tipo I<sup>15</sup>.

Se consideran la primera línea de tratamiento<sup>1,16,17</sup>, principalmente en las lesiones definidas anteriormente, de buen pronóstico (superficie <1,5 cm<sup>2</sup>, poca profundidad). En este grupo podemos incluir el desbridamiento y curetaje aislado, las microfracturas y el *drilling* o brocado con aguja.

El tratamiento quirúrgico de las LOC fue descrito inicialmente por Ray y Coughlin<sup>18</sup> en 1947, y consistía en retirar los cuerpos libres y desbridar el cartílago remanente.

Las microfracturas<sup>15-17</sup> se realizan con un punzón quirúrgico de aproximadamente 2 mm de grosor y 2-3 mm de profundidad, que perfora el área subcondral para favorecer la formación de un coágulo con factores de crecimiento y células precursoras. Recientemente ha aparecido la técnica de las nanofracturas, de menor grosor (1 mm) y mayor profundidad (10 mm), en un intento de aumentar el estímulo medular y el sangrado<sup>19</sup>.

La técnica de *drilling* o brocado con aguja de Kirschner tiene el mismo objetivo que la anterior descrita, con la desventaja de que con el efecto térmico del brocado se sellan las trabéculas óseas y se dificulta la salida del coágulo. Puede realizarse de manera anterógrada para lesiones de difícil acceso, o artroscópica o retrógrada para lesiones con el cartílago intacto<sup>20</sup>.

La implantación de una membrana tras la realización de perforaciones se conoce con el acrónimo inglés AMIC (*Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis*) (Figura 2). Una matriz ofrece un andamiaje y al mismo tiempo un ambiente protector para la diferenciación del nuevo fibrocartílago (Figura 3). Las ventajas de esta técnica son que puede realizarse por vía artroscópica, en un solo tiempo y con menor coste en comparación con el trasplante de condrocitos autólogos<sup>21,22</sup>.

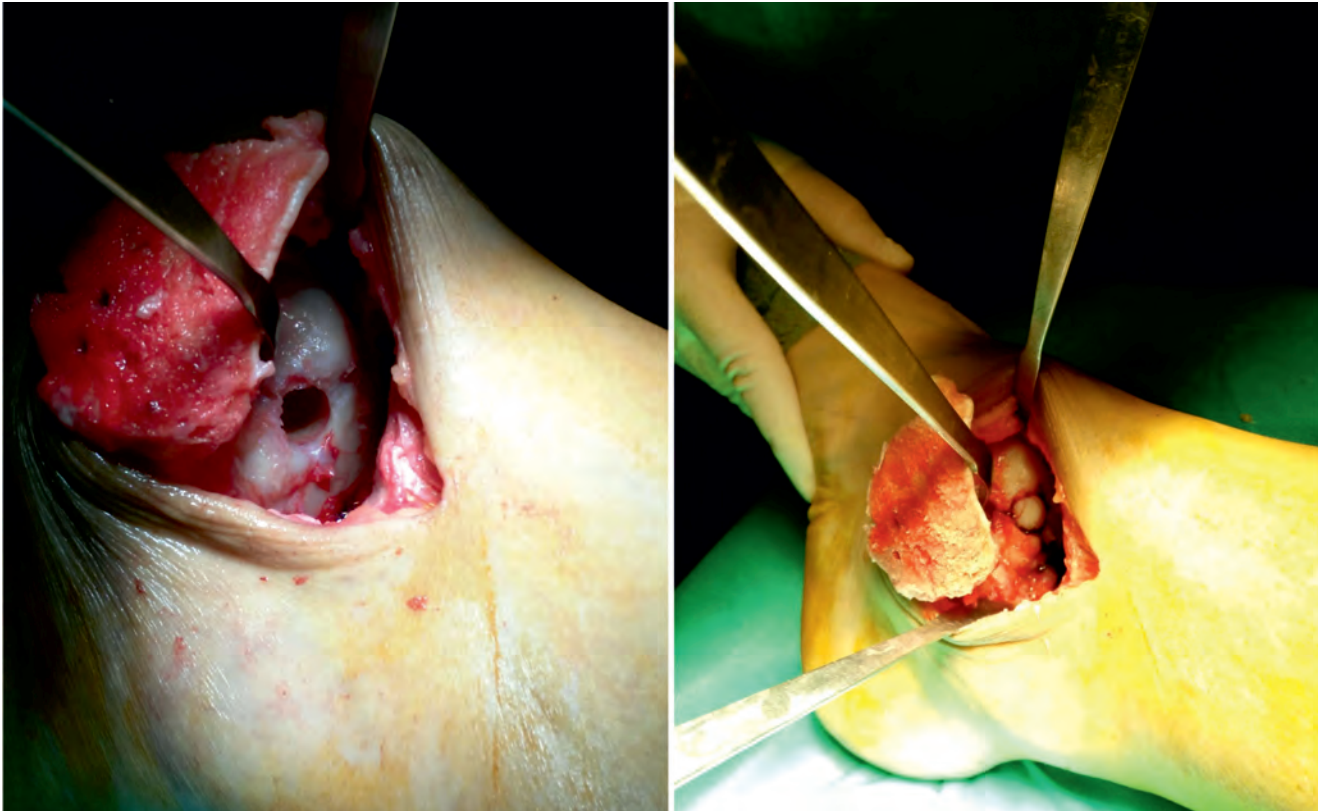
También cabe mencionar el *Chitosan Based Polymer BST-cargel* (Smith and Nephew, San Antonio, TX, USA), que actúa como un andamiaje biológico que aumenta la cantidad y mejora la estabilidad del coágulo de fibrina en las LOC. Se emplea mezclado con "sangre autóloga" en combinación con técnicas de estimulación de médula ósea<sup>23,24</sup>.

## Técnicas de sustitución

### Trasplante osteocondral autólogo

La técnica conocida como "mosaicoplastia" fue descrita por Hangody *et al.*<sup>25</sup> y consiste en extraer uno o varios cilindros osteocondrales del propio paciente, de otra localización anatómica (la más frecuente es la rodilla homolateral), y trasplantarlos a la zona lesionada tras el desbridamiento y curetaje de esta. Está indicada en lesiones con un área mayor de 1,5 cm<sup>2</sup>, en cirugía de revisión tras el fracaso de

**Figura 4.** Tratamiento de una lesión osteocondral medial en la zona 4-7 mediante osteotomía maléolo-medial y trasplante osteocondral autólogo con un cilindro de 9 mm.



las técnicas de estimulación y en las lesiones de profundidad mayor de 10 mm o con presencia de quistes subcondrales<sup>26</sup>. Debido a la perpendicularidad que exige la correcta colocación de los injertos osteocondrales, y por el eje del radio de convexidad del astrágalo, deben emplearse como máximo dos cilindros<sup>17</sup>. Nosotros preferimos colocar un solo cilindro de mayor tamaño. Habitualmente exige realizarse de manera abierta mediante una osteotomía del maléolo tibial en las lesiones mediales (Figura 4). La principal desventaja de esta técnica es la morbilidad de la zona donante<sup>27</sup>.

### Aloinjerto estructural

Cuando los defectos osteocondrales son de gran tamaño o gran profundidad, entonces recurrimos a aloinjertos procedentes del banco de tejidos y hueso. Las ventajas de esta técnica son que se evita la morbilidad de la zona donante y que el aloinjerto puede proceder de la misma localización de la lesión osteocondral, con lo que disminuyen la complejidad de la cirugía y el tiempo quirúrgico<sup>28,29</sup>. Los inconvenientes son la posible menor capacidad de integración y el riesgo (muy bajo) de transmisión de enfermedades<sup>30</sup>.

### Técnicas de regeneración

La implantación de condrocitos autólogos se conoce con las siglas ACI (*Autologous Chondrocyte Implantation*). Fue descrita por primera vez en el astrágalo, en el año 2005, por Whittaker *et al.*<sup>31</sup>. Consiste en extraer una biopsia de condrocitos viables de la zona anterior del astrágalo. Las células obtenidas son cultivadas durante 2 a 6 semanas y luego, en un segundo tiempo quirúrgico, se implantan en el área lesionada. Esta técnica está indicada en lesiones de espesor completo (IIIc) y tamaño grande (> 1,5 cm<sup>2</sup>). La ACI ha demostrado el crecimiento de un tejido de regeneración con propiedades mecánicas similares a las del cartílago hialino<sup>32,33</sup>.

Posteriormente se ha desarrollado la técnica MACI (*Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation*), en la que se emplea una matriz de colágeno bovino o porcino como andamiaje, con resultados satisfactorios<sup>34,35</sup>.

La desventaja del cultivo de condrocitos (ACI, MACI) radica principalmente en la necesidad de realizar dos intervenciones quirúrgicas, además del alto coste asociado.



## Terapias adyuvantes

A las medidas clásicas del tratamiento conservador, ya mencionadas, se añade en la actualidad la posibilidad de realizar infiltraciones con productos biológicos, como el aspirado de médula ósea, el plasma rico en plaquetas (PRP) o la viscosuplementación con ácido hialurónico (AH)<sup>36</sup>. También pueden emplearse como tratamiento adyuvante a la técnica quirúrgica<sup>37,38</sup>.

## Discusión

El tratamiento de las lesiones osteocondrales del astrágalo se encuentra en continua evolución. Además, son muchos los factores que influyen en la elección de la técnica quirúrgica apropiada, principalmente la localización, la profundidad y la extensión de la lesión, así como factores personales del enfermo. Aun así, los grados de recomendación son diversos (Tabla 2) y solo algunas técnicas muestran buenos resultados a largo plazo.

Mei-Dan *et al.*<sup>36</sup> realizaron en 2012 un estudio que incluyó 32 pacientes con LOC talar que no respondían a las medidas conservadoras habituales. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos para recibir inyecciones de PRP o de AH. El seguimiento, a las 4, 14 y 28 semanas tras una única inyección, indica que el PRP es un tratamiento eficaz y seguro para las LOC del astrágalo, con resultados clínicos y subjetivos superiores a los del AH, lo que lleva a los autores a realizar su recomendación con un nivel de evidencia 2, calculado por ellos mismos y validado por revistas especializadas.

Görmeli *et al.*<sup>37</sup>, en el año 2013, llevaron a cabo un estudio con 40 pacientes con LOC del astrágalo tratados con microfracturas. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos para recibir inyecciones de PRP, AH o solución salina fisiológica (grupo control) tras la cirugía. La medición de resultados incluyó las puntuaciones en la escala de la *American Orthopaedic Foot and Ankle Society* (AOFAS) y la escala visual analógica (EVA) para cuantificar la función del tobillo y el dolor. Se encontró que tanto las inyecciones de PRP como las de AH reducían significativamente el dolor y aceleraban la recuperación del tobillo, siendo los resultados del grupo PRP mejores que los del grupo AH, con diferencias estadísticamente significativas y un nivel de evidencia 1.

Shang *et al.*<sup>38</sup> publicaron en 2016 su trabajo sobre 35 pacientes con LOC talar, divididos en tres grupos aleatorizados para recibir tres inyecciones seriadas de AH intraar-

tricular tras la realización de microfracturas o la misma cirugía aislada sin suplementación. El objetivo de este estudio era determinar si la adición de AH produciría beneficios en comparación con la cirugía aislada, en términos de grosor de fibrocartilago medido por RM. Los hallazgos indicaron que los pacientes que recibieron AH presentaban un fibrocartilago más grueso a los 9 meses de seguimiento, otorgando un nivel de evidencia 2 a sus resultados.

De manera similar, Doral *et al.*<sup>39</sup> estudiaron a 57 pacientes con LOC del astrágalo sometidos a desbridamiento artroscópico y microfracturas, aleatorizándolos en dos grupos para recibir o no inyecciones intraarticulares de AH después de las microfracturas. Sus resultados, tras un seguimiento de 2 años, demostraron que ambos grupos presentaban mejoría en cuanto al dolor y la función respecto a la situación basal prequirúrgica, siendo ligeramente mayor en el grupo que recibió AH, con un nivel de evidencia 2, lo cual confiere valor tanto a las microfracturas como a la viscosuplementación.

La técnica de estimulación de la médula ósea mediante microfracturas recibe un grado de recomendación B.

Valderrábano *et al.*<sup>22</sup> obtienen resultados excelentes en una serie de 26 casos (nivel de evidencia IV) en cuanto a mejoría del dolor, aunque el relleno completo del defecto se visualiza con RM en el 35% de los pacientes, con una capa de cartilago hipertrófico en el 50% de los pacientes.

Parece demostrado, por tanto, que las microfracturas suplementadas con terapias adyuvantes son el tratamiento de elección para las lesiones con las características antes mencionadas, pero también se plantean dudas sobre el manejo postoperatorio en estos enfermos. En este sentido, Lee *et al.*<sup>40</sup> realizaron un estudio con 81 pacientes con LOC de astrágalo única, tratados mediante microfracturas por artroscopia y que aleatorizaron para realizar tratamiento postoperatorio con carga temprana o tardía. Los resultados del estudio indican que no hubo diferencias estadísticamente significativas en un periodo de 36 meses, en cuanto a dolor y función, entre los dos grupos. El uso de protocolos postoperatorios con carga temprana no parece ser nocivo para la recuperación de los pacientes con LOC talar tratados mediante desbridamiento artroscópico y microfracturas, con un nivel de evidencia 2.

Para lesiones de mayor extensión (a partir de 1,5 cm<sup>2</sup>) son de elección las técnicas reconstructivas con trasplante de cilindros. En la actualidad, están prácticamente en desuso los cilindros sintéticos, pero aún existen dudas sobre si debe utilizarse injerto osteocondral autólogo (de cóndilo femoral del propio enfermo) o aloinjerto osteocondral (de as-

trágalo fresco de donante). Para responder a esta cuestión, Ahmad y Jones<sup>30</sup> realizaron un estudio con 40 pacientes con LOC talar grande o recurrente que fueron aleatorizados para tratamiento con cilindros de autoinjerto o aloinjerto tras el desbridamiento. El objetivo era determinar si había diferencias estadísticamente significativas entre el autoinjerto y el aloinjerto, tanto en la radiografía simple como en las escalas de dolor y función tras un año de seguimiento. Los resultados demostraron que todas las medidas eran comparables entre ambos grupos de estudio, y que ambos métodos de trasplante obtuvieron altas tasas de consolidación al completar el periodo de seguimiento, con un nivel de evidencia 2.

La combinación de estudios de nivel IV hace que el trasplante osteocondral autólogo en el astrágalo reciba un grado B de recomendación para las lesiones de gran tamaño o quísticas. Sin embargo, el trasplante de aloinjerto obtiene un grado de recomendación C.

Gobbi *et al.*<sup>41</sup> publicaron un estudio controlado aleatorizado (con nivel I de evidencia) en el que compararon la condroplastia, las microfracturas y el trasplante autólogo osteocondral en 33 tobillos, con un seguimiento mínimo de 12 meses. No encontraron diferencias significativas entre los resultados funcionales de los grupos, pero sí una relación inversa entre el tamaño de la lesión y los resultados en los grupos de autotrasplante y microfracturas. No se hizo un análisis separado de los pacientes con lesiones más grandes o quísticas.

Las técnicas regenerativas basadas en implante de condrocitos autólogos se aceptan como tratamiento de rescate tras el fallo de las previamente expuestas, y en lesiones más complejas que no cumplen los criterios de indicación de perforaciones ni de trasplante osteocondral. Hay más experiencia y publicaciones de calidad contrastada para el tratamiento de las LOC en los cóndilos femorales, por lo que se extrapolan a las lesiones talaras, en las que los buenos resultados con estas técnicas no son tan satisfactorios como para emitir recomendación de grado fuerte.

Giannini *et al.*<sup>33</sup> realizaron un estudio con 46 pacientes sometidos a ACI, con una media de tamaño de las lesiones de 1,6 cm<sup>2</sup>. Veintinueve pacientes eran atletas, y de ellos, 20 volvieron a su nivel deportivo anterior. Los pacientes intervenidos previamente presentaron una valoración en la escala AOFAS peor que los no intervenidos.

Magnan *et al.*<sup>34</sup> presentaron los resultados de 30 tobillos tratados con MACI, con un incremento de la puntuación AOFAS de 36,9 a 86,9 tras una media de 45 meses de seguimiento ( $p < 0,01$ ).

La obtención de buenos resultados en estudios de nivel IV supone un grado de recomendación B para la técnica ACI, pero su alto coste supone una importante limitación al compararla con las técnicas de estimulación de la médula ósea.

## Conclusiones

Las LOC del astrágalo constituyen un reto terapéutico. En las lesiones menores de 1,5 cm<sup>2</sup>, el tratamiento de elección son las técnicas de estimulación de la médula ósea. Las matrices de colágeno y el tratamiento adyuvante con AH y PRP mejoran la calidad del fibrocartílago. En las lesiones mayores de 1,5 cm<sup>2</sup>, el tratamiento de elección es el trasplante condral autólogo. El trasplante osteocondral autólogo es útil en cirugía de revisión y en lesiones profundas o con quistes subcondrales extensos, si bien hay que tener en cuenta la morbilidad en la zona donante, la mejor relación coste-beneficio y la necesidad, en muchas ocasiones, de realizarse mediante cirugía abierta.

## Bibliografía

1. Lomax A, Miller RJ, Fogg QA, Madeley JN, Senthil KC. Quantitative assessment of the subchondral vascularity of the talar dome: a cadaveric study. *Foot Ankle Surg.* 2014;20:57-60.
2. Grambart ST. Arthroscopic management of osteochondral lesions of the talus. *Clin Pod Med Surg.* 2016;33:521-30.
3. Murawski CD, Kennedy JG. Operative treatment of osteochondral lesions of the talus. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:1045-54.
4. Haene R, Qamirani E, Story RA, Pinsker E, Daniels TR. Intermediate outcomes of fresh talar osteochondral allografts for treatment of large osteochondral lesions of the talus. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:1105-10.
5. Ronga M, Grassi FA, Montoli C, Bulgheroni P, Genovese E, Cherubino P. Treatment of deep cartilage defects of the ankle with matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI). *Foot Ankle Surg.* 2005;11:29-33.
6. Berndt AL, Harty M. Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of the talus. *J Bone Joint Surg Am.* 1959;41-A:988-1020.
7. Stroud CC, Marks RM. Imaging of osteochondral lesions of the talus. *Foot Ankle Clin.* 2000;5:119-33.
8. Elias I, Jung JW, Raikin SM, Schweitzer MW, Carrino JA, Morrison WB. Osteochondral lesions of the talus: change in MRI findings over time in talar lesions without operative intervention and implications for staging systems. *Foot Ankle Int.* 2006;27:157-66.

9. Elias I, Zoga AC, Morrison WB, *et al.* Osteochondral lesions of the talus: localization and morphologic data from 424 patients using a novel anatomical grid scheme. *Foot Ankle Int.* 2007;28:154-61.
10. Brittberg M, Peterson L. Introduction of an articular cartilage classification. *ICRS Newsletter.* 1998;1:5-8.
11. Dwyer T, Martin CR, Kendra R, Sermer C, Chahal J, Ogilvie-Harris D. Reliability and validity of the Arthroscopic International Cartilage Repair Society Classification System: correlation with histological assessment of depth. *Arthroscopy.* 2017;2:1050-7.
12. Ramazzini JR, Vega J, Hernández R, Redó D, Dalmau A. Tratamiento de las lesiones osteocondrales de astrágalo mediante injerto osteocondral autólogo: ¿influye la localización de la lesión en el resultado? *Rev Pie y Tobillo.* 2012;26:34-42.
13. Tol JL, Struijs PA, Bossuyt PM, Verhagen RA, van Dijk CN. Treatment strategies in osteochondral defects of the talar dome: a systematic review. *Foot Ankle Int.* 2000;21:119-26.
14. Klammer G, Maguieira GJ, Spahn S. Natural history of nonoperatively treated osteochondral lesions of the talus. *Foot Ankle Int.* 2015;36:24-31.
15. Bae DK, Yoon KH, Song SJ. Cartilage healing after microfracture in osteoarthritic knees. *Arthroscopy.* 2006;22:367-74.
16. Mellado-Romero M, Bravo-Giménez B, Martín López CM, Cano-Egea JM, Vilà y Rico J, Resines Érasun C. Tratamiento artroscópico de las lesiones osteocondrales de astrágalo: estudio de 73 casos. *Rev Esp Cir Ortop.* 2013;57:224-30.
17. Looze CA, Capo J, Ryan MK, Begly JP, Chapman C. Evaluation and management of osteochondral lesions of the talus. *Cartilage.* 2016;8:19-30.
18. Ray RB, Coughlin EJ Jr. Osteochondritis dissecans of the talus. *J Bone Joint Surg Am.* 1947;29:697-706.
19. Benthien JP, Behrens P. Nanofractured autologous matrix induced chondrogenesis (NAMIC<sup>®</sup>) – further development of collagen membrane aided chondrogenesis combined with subchondral needling: a technical note. *Knee.* 2015;22:411-5.
20. Jung HG, Carag JA, Park JY, Kim TH, Moon SG. Role of arthroscopic microfracture for cystic type osteochondral lesions of the talus with radiographic enhanced MRI support. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19:858-6.
21. Usulli FG, de Girolamo L, Grassi M, *et al.* All-arthroscopic autologous matrix-induced chondrogenesis for the treatment of osteochondral lesions of the talus. *Arthrosc Tech.* 2015;4:255-9.
22. Valderrabano V, Miska M, Leumann A, Wiewiorski M. Reconstruction of osteochondral lesions of the talus with autologous spongiosa grafts and autologous matrix-induced chondrogenesis. *Am J Sports Med.* 2013;41:519-27.
23. Vilà J, Dalmau A, Chaqués FJ, Asunción J. Treatment of osteochondral lesions of the talus with bone marrow stimulation and chitosan-glycerol phosphate/blood implants (BST-CarGel). *Arthrosc Tech.* 2015;4:663-7.
24. Stanish WD, McCormack R, Forriol F, *et al.* Novel scaffold-based BST-CarGel treatment results in superior cartilage repair compared with microfracture in a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:1640-50.
25. Hangody L, Kish G, Karpai Z, *et al.* Treatment of osteochondritis dissecans of the talus: use of the mosaicplasty technique – a preliminary report. *Foot Ankle Int.* 1997;18:628-34.
26. Cuttica DJ, Smith WB, Hyer CF, Philbin TM, Berlet GC. Osteochondral lesions of the talus: predictors of clinical outcome. *Foot Ankle Int.* 2011;32:1045-51.
27. Reddy S, Pedowitz DI, Parekh SG, Sennett BJ, Okereke E. The morbidity associated with osteochondral harvest from asymptomatic knees for the treatment of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* 2007;35:80-5.
28. Gross CE, Adams SB, Easley ME, Nunley JA. Role of fresh osteochondral allografts for large talar osteochondral lesions. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016;24:9-17.
29. Tasto JP, Ostrander R, Bugbee W, Brage M. The diagnosis and management of osteochondral lesions of the talus: osteochondral allograft update. *Arthroscopy.* 2003;19(Suppl):138-41.
30. Ahmad J, Jones K. Comparison of osteochondral autografts and allografts for treatment of recurrent or large talar osteochondral lesions. *Foot Ankle Int.* 2016;37:40-50.
31. Whittaker JP, Smith G, Makwana N, *et al.* Early results of autologous chondrocyte implantation in the talus. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87:179-83.
32. Buda R, Vannini F, Castagnini F, *et al.* Regenerative treatment in osteochondral lesions of the talus: autologous chondrocyte implantation versus one-step bone marrow derived cells transplantation. *Int Orthop.* 2015;39:893-900.
33. Giannini S, Buda R, Ruffilli A, *et al.* Arthroscopic autologous chondrocyte implantation in the ankle joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22:1311-9.
34. Magnan B, Samaila E, Bondi M, *et al.* Three-dimensional matrix-induced autologous chondrocytes implantation for osteochondral lesions of the talus: midterm results. *Adv Orthop.* 2012;2012:942174.
35. Anders S, Goetz J, Schubert T, Grifka J, Schaumburger J. Treatment of deep articular talus lesions by matrix associated autologous chondrocyte implantation – results at five years. *Int Orthop.* 2012;36:2279-85.
36. Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* 2012;40:534-41.

37. Görmeli G, Karakaplan M, Görmeli CA, Sarıkaya B, Elmalı N, Ersoy Y. Clinical effects of platelet-rich plasma and hyaluronic acid as an additional therapy for talar osteochondral lesions treated with microfracture surgery: a prospective randomized clinical trial. *Foot Ankle Int.* 2015;36:891-900.
38. Shang XL, Tao HY, Chen SY, Li YX, Hua YH. Clinical and MRI outcomes of HA injection following arthroscopic microfracture for osteochondral lesions of the talus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24:1243-9.
39. Doral MN, Bilge O, Batmaz G, *et al.* Treatment of osteochondral lesions of the talus with microfracture technique and postoperative hyaluronan injection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20:1398-403.
40. Lee DH, Lee KB, Jung ST, Seon JK, Kim MS, Sung IH. Comparison of early versus delayed weightbearing outcomes after microfracture for small to midsized osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.* 2012;40:2023-8.
41. Gobbi A, Francisco RA, Lubowitz JH, Allegra F, Canata G. Osteochondral lesions of the talus: randomized controlled trial comparing chondroplasty, microfracture, and osteochondral autograft transplantation. *Arthroscopy.* 2006;22:1085-92.

# Efecto del ejercicio sobre el cartílago. Protocolos de reincorporación tras una lesión cartilaginosa

**Judith Sánchez Raya**

*Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario de Traumatología y Rehabilitación de la Vall d'Hebron, Barcelona.*

**Correspondencia:**

Judith Sánchez Raya

**E-mail:** 34650jsr@gmail.com

## Resumen

La pregunta clave tras una lesión cartilaginosa, ya sea reparable o no, es qué tipo de rehabilitación es la más adecuada para, primero, mejorar el dolor; segundo, la funcionalidad; tercero, poder reincorporarse a la actividad laboral y deportiva; y finalmente, prevenir la progresión de la lesión. Se realiza una revisión de las publicaciones de los últimos 10 años en PubMed, MEDLINE, Cochrane, CINAHL y TRiP Database con los siguientes términos de búsqueda: lesión cartilaginosa, ejercicio y rehabilitación. Existe una clara evidencia del beneficio del ejercicio en cuanto a la mejora del dolor y la funcionalidad de las lesiones articulares, sobre todo de cadera y rodilla. También hay clara evidencia a favor de los ejercicios en las pautas de recuperación tras las diferentes técnicas de reparación cartilaginosa que se utilizan actualmente. No hay consenso, porque no se especifican, sobre cuáles son los protocolos y los ejercicios para cada tipo y localización de lesión. En esta revisión se intenta dar la máxima información, basada en las publicaciones recientes, en cuanto a los protocolos más consensuados para la reincorporación tras una lesión cartilaginosa.

## Palabras clave

Ejercicios. Lesión cartílago. Rehabilitación.

## Introducción

El ejercicio con carga de peso tiene muchos efectos beneficiosos, como favorecer la circulación de sangre y de líquido sinovial en una articulación. Las actividades moderadas constantes facilitan ciclos de anabolismo y catabolismo. Los esfuerzos mecánicos son cruciales para el mantenimiento de la integridad morfológica y funcional del cartílago articular. El cartílago sano está expuesto a presiones hidrostáticas y tensionales constantes, pero cuando se desarrolla una degeneración del cartílago, este queda expuesto por el estrés cortante. El ejercicio moderado se caracteriza por un rango de equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos de la matriz, o anabolismo más allá del catabolismo. Las articulaciones son susceptibles a actividades insuficientes o excesivas, lo que puede conducir a degeneración articular. Ya se conoce perfectamente que la falta de ejercicio comporta una pérdida de elasticidad articular y que el exceso por esfuerzos mecánicos induce la destrucción de las articulaciones, como la osteoartritis. Las enfermedades articulares que resultan de actividades insuficientes o excesivas son cuestiones actualmente prioritarias en nuestros sistemas de salud, por las características del envejecimiento de nuestra población. Por lo tanto, es altamente deseable tener un conocimiento claro de cuál es el tratamiento para prevenir y mejorar estas enfermedades articulares<sup>1</sup>.

Recientes artículos muestran el efecto de las cargas de forma experimental en el cartílago animal. Estudios en ratas han analizado las vías metabólicas implicadas en los beneficios potenciales del ejercicio, y los resultados ponen de relieve que el ejercicio es un robusto regulador transcripcional de una amplia gama de vías metabólicas en el cartílago sano. Las principales acciones del ejercicio implican la biosíntesis de la matriz extracelular con el fortalecimiento del cartílago y la atenuación de las vías inflamatorias para proporcionar profilaxis contra el inicio de las enfermedades artríticas en el cartílago sano<sup>2,3</sup>.

Valorando el cartílago articular en deportistas hay evidencia clara de que el ejercicio contribuye a la curación del cartílago y reduce el riesgo de lesión, ya que el ejercicio moderado puede incluso disminuir el número de casos que requieren artroplastia. Por el contrario, un ejercicio excesivo puede asociarse con un aumento del daño en el cartílago o con cambios degenerativos. A pesar de la presencia de cambios osteofíticos en el cartílago articular de atletas que realizan actividades deportivas suaves, estos pueden no acabar en osteoartritis por la característica adaptativa del

cartílago articular. Por el contrario, el riesgo de osteoartritis aumenta en los deportistas profesionales expuestos a un impacto repetitivo agudo y a un exceso de carga torsional<sup>4</sup>.

Sobre este aspecto ya existen dos revisiones sistemáticas Cochrane que muestran, en términos generales, el claro efecto beneficioso del ejercicio sobre la osteoartritis de rodilla<sup>5</sup> y de cadera<sup>6</sup> cuando ya se ha producido.

Conocido, pues, el efecto positivo del ejercicio en el cartílago sano y en el degenerado, también se han descrito recientemente los beneficios del ejercicio de alto impacto para mejorar la resistencia ósea y la calidad del cartílago articular en sujetos con osteoartritis leve de rodilla. En un ensayo clínico aleatorizado realizado por Multanen *et al.*<sup>7</sup> se evaluaron, con resultados muy positivos, los efectos del ejercicio progresivo de alto impacto sobre la fuerza estructural del cuello femoral y la composición bioquímica del cartílago de la rodilla en mujeres posmenopáusicas a 12 meses, y se observó que se produjo un aumento de la fuerza del cuello femoral sin tener ningún efecto dañino sobre el cartílago de la rodilla<sup>7</sup>.

En la literatura existen numerosas publicaciones sobre lesiones del cartílago que hablan de una técnica o lesión concreta; sin embargo, la rehabilitación siempre queda citada de una manera generalizada, sin concretar de forma clara las pautas de ejercicios y cargas para cada una de ellas.

La pregunta clave tras una lesión cartilaginosa, ya sea reparable o no, es qué tipo de rehabilitación es la más adecuada para, primero, mejorar el dolor; segundo, la funcionalidad; tercero, poder reincorporarse a la actividad laboral y deportiva; y finalmente, prevenir la progresión de la lesión.

Los objetivos de este artículo son revisar las publicaciones que tratan aspectos concretos de la rehabilitación tras una lesión de cartílago e intentar establecer unas pautas mínimas para la reincorporación, ya sea con un tratamiento conservador como con un tratamiento quirúrgico.

## Tratamiento conservador de las lesiones de cartílago

En sujetos asintomáticos se han descrito lesiones femoropatelaes en un 3,7%, y este porcentaje puede verse incrementado hasta un 22-47,5% en la población con trabajo intenso o que realiza actividades deportivas<sup>8</sup>. En consecuencia, la reparación de las lesiones de cartílago focalizadas requiere un diagnóstico preciso y una indicación adaptada a cada paciente, intentando que las condiciones mecánicas de la reparación se corroboren con la morfología

del tejido reparado y, sobre todo, sin olvidar que las lesiones de cartílago tienen una etiología muy precisa (traumática, mecánica o sistemática) que hay que conocer e intentar solucionar. Sin embargo, al contrario de lo que parece lógico pensar, no se ha establecido una relación entre el tamaño del defecto y la evolución clínica después del tratamiento. Parece que la evolución es mejor en los pacientes activos que en los sedentarios. El tiempo, la edad y especialmente la profundidad de la lesión son los factores que se han descrito como más importantes a tener en cuenta para poder conseguir mejores resultados.

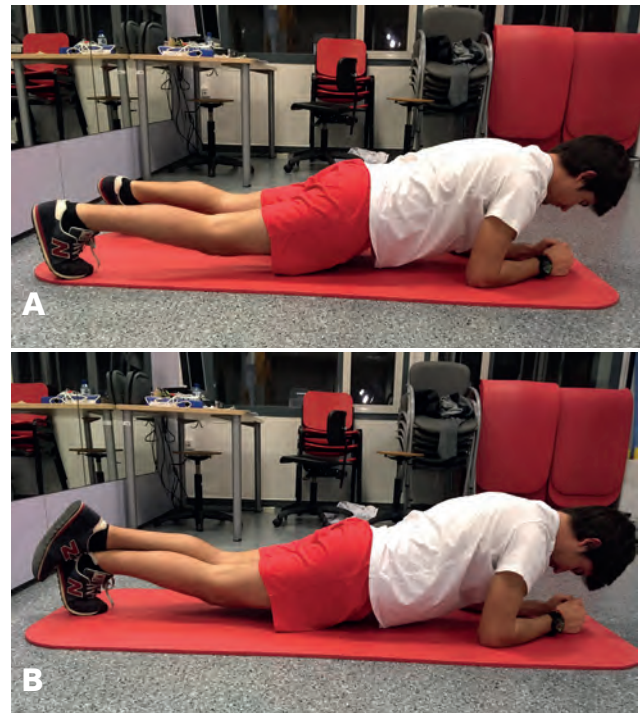
Analizando qué tipo de deporte es el más adecuado para las lesiones de cartílago hemos visto que no hay relación directa entre que sea mejor o peor ningún ejercicio aeróbico moderado y el daño articular. Gatti *et al.*<sup>9</sup> compararon con resonancia magnética (RM) el efecto agudo de la carrera y la bicicleta, en forma de carga acumulativa, sobre la composición y la morfometría del cartílago de la rodilla en hombres jóvenes sanos, y concluyeron que existen cambios en el cartílago que varían según el tipo de actividad, independientemente de la exposición a la carga total. Observaron cambios menores en T2 después de hacer ejercicio en bicicleta en relación con el correr. La historia de la actividad fue inversamente relacionada con T2 en la región tibial, lo que sugiere el acondicionamiento del cartílago<sup>9</sup>. Munukka *et al.*<sup>10</sup> estudiaron el efecto de la piscina y de los ejercicios de actividad al aire libre durante 4 meses y concluyeron que, al año, había un aumento significativo de las lesiones superficiales y profundas del cóndilo femoral lateral y de las lesiones superficiales de cóndilo femoral medial.

### Ejercicios específicos en el síndrome femoropatelar

Desde siempre se ha considerado que debe trabajarse el vasto medial para corregir la desalineación patelar, pero estudios recientes han demostrado que son igual de eficaces que potenciar todo el cuádriceps conjuntamente. Hay evidencia de que los ejercicios de cadenas cinéticas cerradas supervisadas pueden conducir a una mayor mejoría de los síntomas que los ejercicios de cadena abierta<sup>11</sup> (Figura 1).

Otra consideración importante la aportan Alba-Martín *et al.*<sup>12</sup> al demostrar que los ejercicios de fortalecimiento de los rotadores externos de la cadera y de los músculos abductores son mejores para el alivio del dolor que aquellos basados únicamente en el fortalecimiento de los cuádriceps,

**Figura 1.** Ejercicios de activación de la musculatura de la cadena posterior con flexión de la rodilla de 20° en cadena cinética cerrada sin carga corporal. A) Apoyo bipodal. B) Apoyo unipodal.



debido a sus funciones en la biomecánica de la rodilla (Figura 2). Por tanto, recomiendan los ejercicios de cadena cinética abierta, sobre todo con flexiones de 60° a 90°, que es como más se activa el vasto medial. Los ejercicios de estiramiento para los músculos de la rodilla y la cadera también mejoran la función, el dolor y el rango de movimiento, y el PNF (estiramientos de facilitación neuromuscular propioceptiva) fue el tipo de ejercicio de estiramiento más apropiado para sumarse al ejercicio activo<sup>12</sup>. El PNF es una técnica que consiste en realizar estiramientos de la musculatura con movimientos en diagonal que simulan el movimiento natural de la extremidad al realizar una actividad deportiva, con lo cual existe una integración de la información sensitiva y mecanorreceptora en la articulación que permite mejorar la coordinación y la fuerza del miembro.

### Rehabilitación tras la cirugía de lesiones de cartílago

Se han descrito diferentes técnicas de reparación del cartílago y con cada grupo de ellas hemos de tener conside-

**Figura 2.** Ejercicio de extensión de cadera con rodilla en 20° de flexión con resistencia elástica en cadena cinética abierta.



raciones especiales en cuanto a la reintroducción de la carga y la rehabilitación posterior para el retorno a la función laboral. No existen, hoy en día, evidencias de unas sobre otras.

Las técnicas, a modo general, pueden ser:

- De reparación:
  - Desbridamiento y proceso reparativo por artroscopia.
  - Perforaciones y microfracturas.
  - Técnicas de realineación.
- De regeneración:
  - Condrogénesis con células autólogas inducidas (MACI).
- De sustitución:
  - Autoinjertos osteocondrales.
  - Aloinjertos osteocondrales.
  - Cilindros sintéticos o injertos óseos transcondilares.

## Rehabilitación en el trasplante de células

La rehabilitación es un elemento clave para el éxito del tratamiento de los defectos del cartílago con el trasplante de células. El proceso de maduración del injerto dura unos 18 meses y no puede ser acelerado, pero se requieren pasos cuidadosamente introducidos que conduzcan a la recuperación temprana de la función articular. La rehabilitación clásica comienza a las 8 horas de la cirugía con ejercicios de movimiento pasivo continuo (CPM) y fisioterapia. Durante las primeras 6 semanas, los pacientes continúan con movilizaciones pasivas en un rango de 0° a 45° para los defectos femorales y tibiales, y de 0° a 30° para la reconstrucción de la articulación patelofemoral. Se permite que los pacientes soporten peso según lo tolerado a partir de la segunda semana desde la cirugía. Tras esta fase inicial, de 6 a 8 semanas después de la cirugía, la rehabilitación se acelera con un aumento de la carga y del rango de movimiento progresivo hasta la flexión completa (Figura 3). Por lo general, en este momento los pacientes son capaces de caminar sin muletas. El entrenamiento propioceptivo se introduce progresivamente hasta que hay un balance articular completo libre de dolor y sin molestias con una carga completa. A los 6 meses de la cirugía, la mayoría de los pacientes recuperan la función articular, lo que les permite regresar a sus actividades de la vida diaria. Sin embargo, necesitan continuar con ejercicios de rehabilitación musculares, con potenciación concéntrica y excéntrica de los grupos musculares del cuádriceps, isquiotibiales y glúteos, además de con ejercicios propioceptivos y deportivos específicos<sup>13</sup>. Pestka *et al.*<sup>13</sup> comprobaron que el tamaño y la ubicación del defecto no parecen influir significativamente en el resultado, y que volver al deporte parece realista después del procedimiento. Sin embargo, hay que considerar una reducción de la intensidad y de la duración del entrenamiento, y los deportes de contacto se reducen generalmente a favor de los deportes de resistencia<sup>14</sup>.

Existen estudios que demuestran que no hay diferencias a largo plazo entre esta rehabilitación y otra con una pauta acelerada de las cargas tras el implante de MACI. Ebert *et al.*<sup>15</sup>, por ejemplo, en un ensayo clínico aleatorizado a 5 años, describieron un protocolo acelerado en el cual los pacientes alcanzaron un peso completo a las 8 semanas de la cirugía, en comparación con 11 semanas para el grupo de tratamiento tradicional. Los resultados que obtuvieron fueron que, mientras que el VAS demostró significativamente menos dolor a los 5 años en el grupo acelerado, no



**Figura 3.** Ejercicio de carga en sentadillas en cadena cinética cerrada a 30° de flexión con electroestimulación asociada.



hubo otras diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a funcionalidad, movilidad y calidad de vida. Entre los 24 meses y los 5 años se observó una mejoría significativa en ambos grupos para la subescala deportiva y recreativa del KOOS. Los del grupo tradicional tuvieron una disminución significativa en la extensión activa de la rodilla. No hubo diferencias significativas en las puntuaciones basadas en RM a los 24 meses y los 5 años de la cirugía. La edad y el tamaño del defecto de la lesión tuvieron correlaciones negativas significativas. Un dato interesante es que no encontraron correlaciones significativas entre los resultados clínicos y los basados en RM. A los 5 años de la cirugía, el 94% y el 95% estaban satisfechos con la capacidad del MACI para aliviar el dolor de la rodilla y mejorar su capacidad para realizar actividades diarias, respectivamente<sup>15</sup>. En

fecha más reciente, los mismos autores aceleran aún más la pauta de carga a las 6 semanas en vez de a las 8 semanas, y concluyen que los pacientes que redujeron el tiempo de marcha con muletas obtuvieron resultados comparables hasta 24 meses, sin comprometer la integridad del injerto<sup>16</sup>. Lo que sí ha podido comprobarse con ejercicios isocinéticos es que a los 5 años persiste un déficit del pico de fuerza en extensión de la rodilla < 10%, y se desconoce cómo este déficit prolongado puede afectar el resultado a largo plazo del injerto y el riesgo de reinsertación después del retorno a la actividad<sup>17</sup>.

Así pues, el protocolo de rehabilitación más exhaustivo que está publicado hasta la fecha es de este mismo grupo de autores, que destacan la importancia de adaptar los programas de rehabilitación a la edad y el peso del paciente y el tamaño de la lesión. A medida que uno envejece se reduce la capacidad de regenerar, por lo que ya hay estudios que afirman que existe una correlación negativa con los resultados clínicos, lo que implica que el gradiente y la intensidad han de ser más lentos en el paciente de mayor edad. Otra correlación negativa significativa es la del índice de masa corporal con las lesiones de los cóndilos tibial y femoral. Para obtener mejores resultados clínicos, la masa corporal debe ser inferior a 30 kg/cm<sup>2</sup>. Cualquier reducción en el peso corporal da lugar a una reducción de cuatro veces en las cargas en la rodilla durante la deambulación y las actividades cotidianas. El tamaño del defecto es un buen predictor del resultado, con una correlación significativa negativa. Investigaciones recientes han sugerido que puede haber un límite superior de 7,5 cm<sup>2</sup>. Otros parámetros a tener en cuenta para la obtención de buenos resultados serían la mala alineación coexistente de la articulación de la rodilla, la inestabilidad ligamentosa y la deficiencia meniscal asociada<sup>18</sup>.

Sobre las pautas de tratamiento específicas del síndrome femoropatelar hasta la osteocondritis disecante existen dos estudios interesantes que resumen las técnicas quirúrgicas y las pautas de rehabilitación según el procedimiento<sup>12,19</sup>. Ofrecen una pauta posquirúrgica en cuatro fases progresivas en carga y ejercicios (Tabla 1).

## Conclusiones

Las pautas de rehabilitación después de una lesión de cartílago deben ser muy bien diseñadas para cada individuo, ya que se ha demostrado con evidencia que de ello va a depender que se obtenga o no un resultado clínico favorable.

**Tabla 1.** Protocolo de rehabilitación de las lesiones patelares de los autores: Juneau Chris, Paine Russ, Chicas Eric, Gardner Emily, Bailey Lane, McDermott James. Current concepts in treatment of Patellofemoral osteochondritis dissecans. *The International Journal of Sports Physical Therapy* 2016 Dec 11(6): 903-25.

		<b>Microfracture</b>	<b>OATS/Mosaicplasty</b>	<b>Osteochondral Auto and Allograft Transplantation</b>
<b>Weight-Bearing Status</b>		NWB Weeks 0- 6	NWB Weeks 0- 6	NWB Weeks 0- 6
<b>Brace</b>		Locked in extension during ambulation, unlocked during PROM as indicated below	Locked in extension during ambulation, unlocked during PROM as indicated below	Locked in extension during ambulation, unlocked during PROM as indicated below
<b>Unloaded PROM</b> (i.e.CPM, heel slides)	<b>0-30°</b>	Week 1	Week 1	Week 1
	<b>0-60°</b>	Week 2-3	Week 2-3	Week 2-3
	<b>&gt; 60°</b> progress as tolerated	Week 4 +	Week 4 +	Week 4 +
Loading in Flexion	<b>0-30°</b> (i.e. mini squats 4-inch step ups)	Week 6	Week 6	Week 6
	<b>&gt;30°</b> (i.e. chair squats, deeper leg press)	Week 8	Week 10	Week 10
<b>Post-Operative Progression Time Frames</b>				
<b>Phase I: Unloading</b>		Weeks 0 – 6	Weeks 0 – 8	Weeks 0 – 8
<b>Phase II: Moderate Loading</b>		Weeks 6 – 12	Weeks 8 – 20	Weeks 8 – 24
<b>Phase III: Advanced Loading</b>		Weeks 12 – 24	Weeks 20 – 32	Weeks 24 – 36
<b>Phase IV: Return to Function</b>		Weeks 24+	Weeks 32 +	Weeks 36+

Factores como la edad, el peso y para algunos autores el tamaño de la lesión/injerto, van a condicionar que la pauta pueda ser más o menos acelerada en cuanto al inicio de las cargas. La carga sobre la extremidad es lo que va a determinar estas fases en la rehabilitación. Los protocolos más usados se dividen en cuatro fases:

- Fase I, de descarga, que variará según los factores descritos, según si la lesión está situada en una zona de carga y según la técnica quirúrgica utilizada. Va de la semana 0 a semana 6.
- Fase II, en la que se autoriza la carga parcial.
- Fase III, con carga total.

- Fase IV, cuando se reintroduce la actividad deportiva, entre los 6 meses y el año.

## Bibliografía

1. Moriyama H. Effects of exercise on joints. *Clin Calcium*. 2017;27:87-94.
2. Blazek AD, Nam J, Gupta R, Pradhan M, Perera P, Weisleder NL, et al. Exercise-driven metabolic pathways in healthy cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:1210-22.
3. Yamaguchi S, Aoyama T, Ito A, Nagai M, Iijima H, Tajino J, et al. The effect of exercise on the early stages of mesenchymal

- stromal cell-induced cartilage repair in a rat osteochondral defect model. *PLoS One*. 2016;11:e0151580.
4. Ozkan C, Sarpel Y, Biçer OS. The effects of exercise on articular cartilage. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2007;41(Suppl 2):13-8.
  5. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD004376.
  6. Fransen M, McConnell S, Hernández-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD007912.
  7. Multanen J, Rantalainen T, Kautiainen H, Ahola R, Jämsä T, Nieminen MT, et al. Effect of progressive high-impact exercise on femoral neck structural strength in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis: a 12-month RCT. *Osteoporos Int*. 2017;28:1323-33.
  8. Kaplan LD, Schurhoff MR, Selesnick H, Thorpe M, Uribe JW. Magnetic resonance imaging of the knee in asymptomatic professional basketball players. *Arthroscopy*. 2005;21:557-61.
  9. Gatti AA, Noseworthy MD, Stratford PW, Brenneman EC, Totterman S, Tamez-Peña J, et al. Acute changes in knee cartilage transverse relaxation time after running and bicycling. *J Biomech*. 2017;53:171-7.
  10. Munukka M, Waller B, Rantalainen T, Hakkinen A, Nieminen MT, Lammontausta E, et al. Association between leisure time physical activity level and articular cartilage in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis: a 12-month follow-up study after 4-month intervention. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24:S364-5.
  11. Brown CK, Southerst D, Cote P, Shearer HM, Randhawa K, Wong JJ, et al. The effectiveness of exercise on recovery and clinical outcomes in patients with soft tissue injuries of the hip, thigh, or knee: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management. *J Manipulative Physiol Ther*. 2016;39:110-20.
  12. Alba-Martín P, Gallego-Izquierdo T, Plaza-Manzano G, Romero-Franco N, Núñez-Nagy S, Pecos-Martín D. Effectiveness of therapeutic physical exercise in the treatment of patellofemoral pain syndrome: a systematic review. *J Phys Ther Sci*. 2015;27:2387-90.
  13. Pestka JM, Feucht MJ, Porichis S, Bode G, Südkamp NP, Niemeier P. Return to sports activity and work after autologous chondrocyte implantation of the knee: which factors influence outcomes? *Am J Sports Med*. 2016;44:370-7.
  14. Deszczynski J, Slynarski K. Rehabilitation after cell transplantation for cartilage defects. *Transplant Proc*. 2006;38:314-5.
  15. Ebert JR, Fallon M, Zheng MH, Wood DJ, Ackland TR. A randomized trial comparing accelerated and traditional approaches to postoperative weightbearing rehabilitation after matrix-induced autologous chondrocyte implantation: findings at 5 years. *Am J Sports Medicine*. 2012;40:1527-37.
  16. Ebert JR, Edwards PK, Fallon M, Ackland TR, Janes GC, Wood DJ. Two-year outcomes of a randomized trial investigating a 6-week return to full weightbearing after matrix-induced autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med*. 2017;45:838-48.
  17. Ebert JR, Smith A, Edwards PK, Ackland TR. The progression of isokinetic knee strength after matrix-induced autologous chondrocyte implantation: implications for rehabilitation and return to activity. *J Sport Rehabil*. 2014;23:244-58.
  18. Edwards PK, Ackland T, Ebert JR. Clinical rehabilitation guidelines for matrix-induced autologous chondrocyte implantation on the tibiofemoral joint. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014;44:102-19.
  19. Juneau C, Paine R, Chicas E, Gardner E, Bailey L, McDermott J. Current concepts in treatment of patellofemoral osteochondritis dissecans. *Int J Sport Phys Ther*. 2016;11:903-25.

# 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.



**Acceda a todos los números:**

<http://www.cartilagedisease.es>

Con la colaboración de:

