

**ESTUDIO MECÁNICO, HISTOLÓGICO E HISTOMORFOMÉTRICO DEL REGENERADO
DE CARTÍLAGO A PARTIR DE INJERTOS DE PERIOSTIO INVERTIDO**

TESIS DOCTORAL

Carlos Martín Hernández

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). 2002

*A Pili, Ana y Carlitos.
A Mis padres.*

ÍNDICE

PREFACIO

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Desarrollo embriológico del sistema esquelético osteoarticular

1.1.1 Histogénesis del hueso

1.1.2 Desarrollo de las extremidades

1.1.3 Proceso de cavitación articular

1.2 Cartílago

1.2.1 Tipos de cartílago

1.2.2 Cartílago articular

- Composición

- Estructura

- Arquitectura

- Metabolismo

- Fisiología

- Propiedades mecánicas

- Respuesta del cartílago frente a agresiones mecánicas

1.3 Periostio

1.3.1 Anatomía microscópica

1.3.2 Vascularización

1.3.3 Inervación

1.3.4 Capacidad diferenciadora de las células periósticas

1.4 Procedimientos de reparación de defectos condrales y osteocondrales

1.4.1 Procedimientos mecánicos

- Abrasión

- Perforaciones

- Modificación de cargas

1.4.2 Procedimientos de sustitución biológica

- Injertos

- Cultivos hísticos
- Transplantes de cartílago
- 1.4.3 Colas y adhesivos en la reparación de defectos osteocondrales
 - Adhesivo de fibrina
 - Cianoacrilatos
- 1.4.4 Comportamiento mecánico del tejido de reparación

2. OBJETIVOS

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 Material

- 3.1.1 Animal de experimentación
- 3.1.2 Dispositivo de movilización continua pasiva
- 3.1.3 Dispositivo de indentación

3.2 Método

- 3.2.1 Técnica quirúrgica
- 3.2.2 Diseño del trabajo experimental
- 3.2.3 Método de estudio mecánico
- 3.2.4 Método histológico
- 3.2.5 Método histoquímico
- 3.2.6 Método histomorfométrico
- 3.2.7 Valoración macroscópica, microscópica e histomorfométrica
- 3.2.8 Método estadístico

4. RESULTADOS

- 4.1 Complicaciones intraoperatorias y postoperatorias
- 4.2 Resultados a las 8 semanas
 - 4.2.1 Resultados macroscópicos
 - 4.2.2 Histología descriptiva
 - 4.2.3 Puntuación total
 - 4.2.4 Histomorfometría
 - 4.2.5 Mecánica
- 4.3 Resultados a las 36 semanas
 - 4.3.1 Resultados macroscópicos
 - 4.3.2. Histología descriptiva
 - 4.3.3 Puntuación total
 - 4.3.4 Histomorfometría
 - 4.3.5 Mecánica

5. DISCUSIÓN

5.1 Discusión del material

5.1.1 Animal de experimentación

5.1.2 Movilización continua pasiva

5.2 Discusión del método

5.2.1 Técnica quirúrgica

5.2.2 Método mecánico de indentación

5.3 Discusión de los resultados

5.3.1 Resultados macroscópicos

5.3.2 Resultados histológicos e histoquímicos

5.3.3 Resultados histomorfométricos

5.3.4 Resultados mecánicos

5.3.5 Durabilidad del tejido de reparación

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

PREFACIO

En la práctica clínica la frecuencia de aparición de procesos degenerativos articulares es cada vez mayor. Por otra parte, las lesiones osteocondríticas afectan a áreas variables del cartílago articular en población joven. Las técnicas dirigidas al tratamiento del primer grupo conducen, en la mayoría de los casos, al reemplazo protésico de las estructuras articulares, mientras que en el segundo grupo los diversos tratamientos (reinscripción del fragmento cartilaginoso, afeitado, perforaciones, transplantes osteocondrales, cultivos celulares) presentan un porcentaje de éxitos variable.

Los diversos estudios recogidos hasta el momento en la literatura han demostrado el potencial condrogénico del periostio así como la influencia de la movilización continua pasiva sobre la condrogénesis. Si bien estos estudios han incidido en el estudio histológico e histoquímico del tejido regenerado a partir del periostio, son escasas las referencias sobre el comportamiento mecánico de éste.

Durante mi etapa como Médico Interno Residente del Hospital del Mar, el Doctor Joan Cebamano Celma presentó su Tesis Doctoral sobre el estudio experimental histológico e histomorfológico del tejido regenerado a partir de injertos libres de periostio invertido y un biomaterial en defectos osteocondrales de pequeño tamaño en la rodilla del conejo. Estimulados por los resultados de este estudio nos planteamos hacer confluír las mismas bases metodológicas con la línea de estudios biomecánicos dirigidos por el Doctor Antoni Molina Ros y elaborar un proyecto de evaluación del comportamiento mecánico del tejido regenerado a partir de injertos de periostio invertido sobre defectos osteocondrales de espesor completo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DEL SISTEMA ESQUELÉTICO OSTEOARTICULAR

El sistema esquelético se desarrolla a partir de la capa germinativa mesodérmica que aparece en el fondo del surco de la línea primitiva durante la tercera semana de desarrollo embrionario. El mesodermo se sitúa entre ectodermo y endodermo y comienza a diferenciarse en una porción dorsomedial (mesodermo paraxial) que se divide a cada lado del tubo neural en una serie de bloques o segmentos de células epitelioides llamados somitas, una porción intermedia (mesodermo intermedio) que originará el aparato urogenital y una porción lateral (lámina lateral) que dará lugar a la cavidad torácica.

Poco después de su formación, cada somita se diferencia en una porción ventromedial o esclerotomo, y en una parte dorsolateral o dermatomiotomo.

A partir de la zona lateral del dermatomiotomo se origina un tejido conjuntivo, situado debajo de la piel, que dará lugar a la dermis. De su porción dorsal se formarán la mayor parte de los músculos.

Al finalizar la cuarta semana, las células del esclerotomo se tornan polimorfas y constituyen un tejido laxo denominado mesénquima o tejido conectivo embrionario cuya característica principal es que migran y se diferencian, pudiendo transformarse en cualquiera de las células formadoras de hueso, fibroblastos, condroblastos u osteoblastos, que se distribuirán para dar lugar a las distintas estructuras esqueléticas.

La capacidad de formar hueso que tiene el mesénquima no está limitada a las células del esclerotomo, sino que también tiene lugar en la hoja somática del mesodermo de la pared del cuerpo, donde se forman las costillas y el esternón. Se ha demostrado, del mismo modo, que las células de la cresta neural de la región de la cabeza se diferencian en mesénquima y participan de la formación de los huesos de la cara.

1.1.1 Histogénesis del hueso

El hueso aparece a partir de la séptima semana embriológica. Las estructuras esqueléticas más tempranas son reconocidas como densas concentraciones de células mesenquimales que tienden a adoptar la forma de los huesos de los cuales son precursoras. Cada modelo mesenquimal compacto se convertirá en hueso, bien directamente a través de la osificación membranosa (huesos craneales y faciales), bien mediante su transformación previa en cartílago que será posteriormente reemplazado por hueso (osificación endocondral y perióstica).

Hueso membranoso

La osificación membranosa se inicia cuando un acúmulo de células mesenquimales se agrupan en el interior de un tejido formado por fibrillas y una sustancia fluida amorfa. Estas células, inicialmente elípticas, pronto se diferencian en osteoblastos, adquiriendo una forma poliédrica con numerosas prolongaciones. La matriz orgánica del hueso aparece en forma de barras de densa sustancia intercelular que reemplazan la sustancia amorfa y engloban a los osteoblastos, ahora llamados osteocitos. La actividad secretora de los osteoblastos da lugar a espículas de matriz ósea que se mineraliza rápidamente. Las espículas óseas crecen excéntricamente a partir del núcleo de osificación produciendo trabéculas que se entrecruzan y convergen a manera de un andamiaje que envuelve a un tejido vascular mieloide, dando lugar al hueso esponjoso. La aposición continua de hueso en la superficie da lugar a la formación de las corticales, y el tejido conectivo por encima de éstas se convierte en periostio.

Hueso condral

Un modelo cartilaginoso de la estructura precede la destrucción de este cartílago y su sustitución por hueso. Dos procesos están involucrados: osificación central del cartílago, u osificación endocondral, y osificación periférica por debajo del pericondrio-periostio, u osificación perióstica.

Las células mesenquimales proliferan y se diferencian pronto en condroblastos, que se convierten en condrocitos y secretan sustancia intercelular cartilaginosa. El resultado es un modelo cartilaginoso del futuro hueso envuelto por una membrana llamada pericondrio. Este está constituido por dos capas pobremente diferenciadas, la externa o fibrosa formada por un tejido conectivo compuesto por fibroblastos y fibras de colágeno, y la interna o celular, constituida por células indiferenciadas que mantienen las características pluripotenciales de las células mesenquimales de las cuales derivan.

El modelo cartilaginoso crece en longitud mediante el llamado crecimiento intersticial, que incluye la proliferación y maduración de los condrocitos y la secreción por parte de éstos de sustancia intercelular. El modelo crece también en anchura, no solamente por el crecimiento intersticial, sino mediante aposición de láminas de cartílago a partir de las células condrogénicas del pericondrio (osificación perióstica).

Los condrocitos situados en la porción central del modelo comienzan a madurar y se hipertrofian, secretando fosfatasa alcalina a la sustancia intercelular que se calcifica. Debido a la dificultad para la difusión de nutrientes a través de la matriz calcificada, los condrocitos mueren y la matriz se desintegra, formándose cavidades. A partir del pericondrio se produce una invasión vascular. Este ambiente vascular, y probablemente un aumento del pH origina un cambio en las células pluripotenciales de la periferia del modelo que comienzan a transformarse en osteoblastos. Como resultado, una fina capa de hueso se apone alrededor del modelo cartilaginoso. La membrana que lo rodea se llama ahora periostio.

A medida que el cartílago calcificado de la zona central se desintegra, es invadido por brotes vasculares a partir del tejido perióstico, vascular e hiper celular, que arrastran células osteogénicas y osteoblastos. Los osteoblastos aponen hueso nuevo sobre la superficie remanente del cartílago calcificado formándose el hueso esponjoso con trabéculas que se entrecruzan.

En tanto el proceso central evoluciona dando lugar al núcleo de osificación diafisario, el cartílago a cada extremo del modelo continúa creciendo aumentando la longitud del modelo. El proceso de osificación en el centro de la diáfisis se extiende radialmente, mientras que en la zona central se forma la médula ósea con tejido mielóide. En los huesos largos, además del núcleo diafisario aparecen también núcleos epifisarios en cada extremo, sufriendo el mismo proceso excepto en la superficie, donde permanece una capa de cartílago que dará lugar al cartílago articular. Entre la diáfisis y la epífisis óseas persiste una lámina transversa de cartílago, la placa fisaria, que será responsable del crecimiento en longitud del hueso maduro y se osificará al final del crecimiento.

1.1.2 Desarrollo de las extremidades

Los esbozos de las extremidades aparecen a comienzos de la quinta semana de desarrollo embrionario en forma de yemas semejantes a palas de remo ("yemas de los miembros")¹²⁶. En un principio están formados por un núcleo central de mesénquima recubierta por una capa de ectodermo. El mesodermo queda dividido en tres zonas, una superficial, con gran actividad mitótica, una intermedia de la que se originan los tejidos periesqueléticos (pericondrio, periostio,

cápsula y uniones músculotendinosas), y una profunda que constituye la primera evidencia estructural del mesénquima esquelético. En el vértice de los esbozos, el ectodermo está engrosado y se denomina repliegue ectodérmico apical. Este repliegue ejerce una acción inductiva sobre el mesodermo subyacente, que rápidamente comienza a crecer y a diferenciarse. Hacia la sexta semana de desarrollo el mesénquima de los esbozos comienza a condensarse pudiendo identificarse los primeros modelos de cartílago hialino que anuncian la formación de los huesos de las extremidades. Estos modelos sufrirán el proceso de osificación descrito hasta la formación de los huesos largos de las extremidades.

1.1.3 Proceso de cavitación articular

Hacia la sexta semana aparecen en el embrión humano, cuya estructura esquelética es continua, unas condensaciones celulares llamadas interzonas homogéneas^{8,277} que corresponden a las futuras articulaciones. Estas células segregan sulfato de condroitina y se diferencian en tres zonas: dos paralelas y opuestas con elevado poder condrogénico que formarán las superficies articulares actuando como zonas de crecimiento aposicional de cartílago, y una zona intermedia menos densa.

La cápsula articular se deriva de la zona de interfase entre la capa intermedia y profunda del mesodermo que da lugar a su vez al pericondrio y al periostio. La sinovial se origina a partir de las células mesenquimales de la porción más periférica de la interzona intermedia.

La formación de las cavidades articulares o cavitación tiene su origen en la porción central de la interzona⁶ mediante un proceso de destrucción enzimática de la sustancia intercelular y de necrosis celular.

1.2 CARTÍLAGO

1.2.1 Tipos de cartílago

El cartílago es un tejido conectivo denso y especializado que forma el esqueleto transitorio en el embrión y persiste en el adulto en articulaciones, tracto respiratorio, costillas y orejas.

En el sujeto adulto, se encuentran distintos tipos de cartílago que se distinguen por su composición bioquímica, su microestructura molecular, sus propiedades biomecánicas y sus funciones:

Cartílago hialino

Es el más abundante en la anatomía^{183,243}. Recubre la superficie articular de los huesos, constituye la placa de crecimiento de los huesos largos, el septum nasal, la porción anterior de las costillas y da soporte elástico al tracto respiratorio. El cartílago hialino es flexible, elástico, de color blanco nacarado y opalescente. Sus células son prácticamente esféricas, a pesar de que en las tinciones la membrana celular se retrae y el contorno aparece irregular o estrellado. Cerca de la superficie las células se aplanan y se orientan paralelamente a la superficie apareciendo individualmente o en parejas, mientras que en la profundidad las células son redondeadas y tienden a adoptar una disposición columnar. La sustancia intercelular es homogénea y está constituida básicamente por agua, colágeno, proteoglicanos y, en menor medida, por proteínas no colágenas.

El cartílago no contiene vasos sanguíneos, excepto aquellos que lo atraviesan para dirigirse hacia otros tejidos. Su nutrición se realiza a partir del líquido sinovial mediante difusión. En aquellas zonas en las que no hay articulaciones sinoviales, la fuente es la difusión a partir de estructuras vasculares del pericondrio y del hueso adyacente.

Cartílago elástico

La diferencia del cartílago elástico con el cartílago hialino es que en el primero, la sustancia intercelular es penetrada por fibras elásticas que dan a este tipo de cartílago un color amarillento, opaco y unas características de mayor elasticidad y flexibilidad. El cartílago elástico tiene un

aspecto amarillento y opaco, y aparece principalmente en epiglotis, conducto auditivo externo y trompa de Eustaquio.

Fibrocartilago

Se diferencia del cartílago hialino por la presencia de gruesos haces compactos de fibras de colágeno en la sustancia intercelular. Estos haces se disponen paralelamente unos a otros separados por pliegues en los que se ubican las células condrales. Aparece como tejido de transición entre el cartílago hialino y el tejido conjuntivo (uniones del cartílago articular con las cápsulas y ligamentos), meniscos, discos intervertebrales, sínfisis pubiana y en la unión de ciertos tendones a los huesos.

1.2.2 Cartílago articular

En la mayor parte de las articulaciones del humano adulto el cartílago es de tipo hialino. El grosor del cartílago articular varía según la articulación y según el área de cada articulación. En articulaciones grandes, como por ejemplo la rodilla, el grosor es de entre 2 y 3 milímetros y permanece constante²²³ hasta la aparición de los fenómenos de fibrilación y erosión que conducen a la degeneración artrósica.

Composición

El cartílago articular es avascular y carece de estructuras nerviosas. El tejido está constituido por un relativamente bajo número de células y abundante matriz extracelular.

Los condrocitos ocupan un escaso volumen, variable según los autores^{128,338} que representa menos del 10% del volumen total y tienen por función mantener el control del metabolismo del cartílago mediante la producción de sustancia intercelular.

La matriz está constituida por un entramado de fibras de colágeno (matriz fibrilar), encargada de la rigidez y textura del tejido, que envuelve a la sustancia intercelular (matriz interfibrilar) rica en agua y proteoglicanos.

Condrocitos

Los condrocitos son células de origen mesenquimal responsables de la síntesis y el mantenimiento del cartílago articular. En el tejido maduro ocupan menos del 10% del volumen tisular total. La síntesis y degradación de los componentes de la matriz ocurren no solamente durante la fase de desarrollo embrionario del esqueleto sino que continúan durante la vida adulta. A semejanza de la mayoría de las células mesenquimales, el condrocito se rodea de su matriz

extracelular y no forma contacto intercelular. Ultraestructuralmente se componen de los siguientes orgánulos:

Mitocondrias:

Poseen los enzimas que catalizan la formación de adenosín trifosfato (ATP), que proporciona la energía necesaria para la síntesis de otros componentes mediante la cesión de grupos fosfato terminales ricos en energía a otras moléculas.

Ribosomas:

Son pequeños cuerpos electrondensos constituidos por nucleoproteínas en los cuales los aminoácidos se unen para la síntesis proteica. Los ribosomas se producen en el nucleolo y están constituidos por ácido ribonucléico ribosomal (rARN). Pueden disponerse aisladamente en el citoplasma celular o bien formando parte del retículo endoplásmico rugoso, donde se lleva a cabo la mayor parte de la síntesis proteica.

Nucleolos:

Generalmente únicos en cada célula. No tienen membrana periférica y son difíciles de identificar en aquellas células metabólicamente inactivas. Producen la mayor parte del ARN y subunidades ribosomales que forman los ribosomas.

Retículo endoplásmico rugoso:

Constituido por estructuras membranosas bien distribuidas en forma tubular o vesicular. Poseen ribosomas que sintetizan proteínas que son vertidas a las cisternas.

Aparato de Golgi:

Estructura membranosa constituida por sáculos aplanados en número de tres a ocho. Las vesículas vertidas a las cisternas del retículo endoplásmico rugoso se fusionan con los sáculos del Golgi y descargan su contenido al interior. La función del Golgi es la adición de cadenas laterales de carbohidratos a las glicoproteínas que provienen del retículo endoplásmico rugoso

Lisosomas:

Son vesículas originadas en el aparato de Golgi que contienen enzimas digestivos, hidrolasas, que hidrolizan macromoléculas intra y extracelulares.

Núcleo:

Oval o alargado, contiene un nucleoplasma electrodensito y está rodeado por una doble membrana que presenta pequeñas aberturas llamadas nucleoporos. El núcleo contiene el ADN, el material genético de la célula.

Los condrocitos vivos aislados in vitro exhiben un movimiento ameboide. Cambian constantemente su forma mediante la emisión de pseudópodos⁵⁰. Cerca de la superficie articular presentan morfología alargada en una sección longitudinal, pero cuando el plano de corte del tejido es tangencial, su apariencia es discoidea. Las células de superficie son menos activas que las localizadas en capas más profundas. A mayor profundidad, los condrocitos son menos numerosos, de mayor tamaño, más redondeados y con mayor actividad metabólica.

Los condrocitos son metabólicamente activos y responden a gran variedad de estímulos ambientales que incluyen:

- Mediadores solubles, como los factores de crecimiento e interleucinas.
- Agentes farmacológicos.
- Composición de la matriz.
- Cargas mecánicas.
- Cambios de la presión hidrostática.

La aplicación de cargas tiene un efecto controlador del metabolismo de los condrocitos, si bien el mecanismo exacto se desconoce. Lee y Bader^{175,176,190,191,192,193} han diseñado un modelo para investigar las características deformacionales y la producción de matriz de estas células cuando se someten a cargas en un medio homogéneo de agarosa. Los resultados de este estudio sugieren que la deformación de los condrocitos depende de su situación en el tejido cartilaginoso (los condrocitos de capas más profundas sufren una mayor deformación) y de la cantidad de matriz elaborada (a mayor cantidad de matriz, menor deformación). Del mismo modo, han observado que la síntesis de proteoglicanos de la matriz varía en relación con la forma y frecuencia de aplicación de la carga.

El factor determinante más importante parece ser la edad. Con la maduración decrece la síntesis de matriz y disminuye la celularidad^{110,338}, por lo que existe una menor capacidad de reparación.

Matriz cartilaginosa

La matriz es la responsable del mantenimiento de la homeostasis de los condrocitos¹⁰⁷ y es el principal componente que determina las propiedades biomecánicas del cartílago. Contiene una gran proporción de agua, un entramado de fibras de colágeno y una sustancia amorfa compuesta fundamentalmente por carbohidratos y proteínas no colágenas. Una pequeña cantidad de lípidos y componentes inorgánicos también está presente.

Agua:

Constituye aproximadamente un 70% del peso húmedo del cartílago y es más abundante en las capas superficiales. En escasa cantidad se halla dentro de la célula y participa en la difu-

sión de nutrientes. La mayor parte se encuentra en el espacio extracelular, un 30% se asocia con el espacio intrafibrilar dentro del colágeno y el resto se encuentra en el espacio de poros moleculares de la matriz extracelular. En el agua extracelular se encuentran disueltas sales inorgánicas como sodio, calcio, cloro y potasio.

La cantidad de agua depende de varios factores:

- a) Concentración de proteoglicanos y presión resultante de sus cargas negativas.
- b) Organización macromolecular del colágeno.
- c) Resistencia y rigidez del entramado de colágeno.

El contenido de agua no está distribuido homogéneamente en el cartílago, disminuyendo su concentración desde aproximadamente un 80% en las capas superficiales hasta un 65% en la zona profunda. La mayor parte del agua puede desplazarse en el tejido o exprimirse fuera de él al aplicarse un gradiente de presión o comprimiendo la matriz sólida. La resistencia friccional contra este flujo por los poros moleculares de la matriz extracelular es muy alta, y por lo tanto la permeabilidad es muy baja. Esta resistencia friccional y la presurización del agua dentro de la matriz son los dos mecanismos básicos que permiten al cartílago soportar cargas articulares muy altas. La afinidad del cartílago articular por el agua deriva de la naturaleza hidrofílica de los proteoglicanos y en menor grado de la del colágeno. La capacidad de los proteoglicanos de atraer agua implica tres mecanismos físicoquímicos:

- a) La presión osmótica de Donnan, causada por los iones intersticiales que flotan libremente (Ca^{2+} y Na^+) y que son necesarios para neutralizar las cargas en los proteoglicanos.
- b) Las fuerzas de repulsión electrostática desarrolladas por las cargas negativas fijas de las moléculas de proteoglicanos.
- c) La tendencia entrópica de los proteoglicanos de ganar volumen estando en solución.

En el cartílago articular, el grado de hidratación está determinado por el equilibrio de la presión total del aumento de volumen (suma total de estos tres efectos) ejercida por los proteoglicanos, y las fuerzas de restricción desarrolladas en la red de colágeno.

Colágeno:

Representa el 20% del peso total y un 50 a 80% del peso en seco del cartílago articular, al cual confiere su estructura y rigidez. Sus principales funciones son proporcionar al tejido propiedades tensiles e inmovilizar a los proteoglicanos dentro de la matriz. En el cartílago articular hay diversos tipos de colágeno, siendo el más abundante el tipo II, con un porcentaje del 95%. El 5% restante está formado por los tipos IX y XI, y en menor cantidad por los tipos V, VI y X.

Las moléculas de colágeno tipo II están constituidas por tres cadenas $\alpha_1(\text{II})$ de polipéptidos. El tipo IX está formado por tres tipos distintos de cadenas distintas, α_1 , α_2 y α_3 ; la cadena α_1 contiene una región globular no helicoidea y la cadena α_2 está modificada para contener una cadena de glucosamínoglicanos³⁶⁹. El tipo X es un colágeno de bajo peso molecular que contiene tres cadenas idénticas α_1 . El tipo VI no es un componente primario de la matriz extracelular, pero se encuentra en el área pericelular alrededor de los condrocitos.

El colágeno tiene un alto nivel de organización estructural. La unidad básica es el tropocolágeno, que está compuesto por tres cadenas polipeptídicas o cadenas . La composición de aminoácidos de las cadenas incluye grandes cantidades de glicina y prolina. Cada una de ellas tiene forma de hélice levógira y entre las tres se imbrican formando una triple hélice dextrógira unida por enlaces covalentes. Estas moléculas de tropocolágeno miden aproximadamente 1.4 nm de diámetro y 300 nm de longitud. Extracelularmente se polimerizan y se unen mediante enlaces covalentes formando fibrillas de colágeno. El colágeno tipo II no forma haces. El diámetro de sus fibras, dispuestas individualmente, varía entre 20 y 200 nm.

Proteoglicanos:

Son complejos proteíno-sacáridos formados por cadenas de glucosamínglicanos unidas a un filamento central proteico mediante enlaces covalentes. Son el segundo componente más abundante del cartílago articular, constituyendo el 5 al 10% del peso total de éste^{215, 248, 285}.

Los glucosamínglicanos constituyen el 95% de los proteoglicanos, y son básicamente el condroitín sulfato y el queratán sulfato. Estos polianiones se unen covalentemente a un filamento protéico central para formar el monómero de proteoglicano. Este filamento presenta varias regiones, una región N-terminal con dos dominios globulares (G1 y G2), una rica en queratán sulfato, una rica en condroitín sulfato y un dominio globular C-terminal (G3). Los proteoglicanos se encuentran en la matriz bien en forma de monómeros (decorina, biglicano, lumicano y fibromodulina), bien en forma de agregados o grandes complejos macromoleculares de los cuales el agregado es el más abundante. Los agregados de proteoglicanos se forman por la unión de varios de estos monómeros con una cadena de ácido hialurónico a través del dominio globular G1 mediante una proteína de unión. El tamaño de los agregados varía dependiendo del tamaño de la cadena de ácido hialurónico.

La estructura de los proteoglicanos en el cartílago no es uniforme. Las diferencias en la longitud de las cadenas, cantidad de condroitín y queratán sulfato, longitud del core protéico y grado de agregación contribuyen a las variaciones estructurales y de composición de los proteoglicanos en el cartílago. A su vez, la distribución de los proteoglicanos en la matriz tampoco es homogénea, siendo más abundantes en la zona media que en la superficial.

La concentración de glucosamínglicanos en el cartílago articular es del 6% del peso total y de ellos depende una gran parte de las propiedades físicas del tejido condral. El condroitín sulfato está constituido por una repetición de unidades disacáridas de ácido glucurónico y de N acetil-galactosamina con un grupo sulfato por disacárido; el queratán sulfato está formado por la repetición de unidades disacáridas de galactosa y N acetil-glucosamina de nuevo con un grupo sulfato por disacárido. Ambos son moléculas grandes, con un peso molecular de 50000 D y considerable carga negativa. Están asociados a una densidad de carga fija elevada (0.05 a 0.3 mEq/g de peso total del tejido)^{212,213,214,215}. Esta densidad de carga fija es responsable del equilibrio de distribución iónica de Donnan en el intersticio y de la presión osmótica de Donnan, la cual contribuye a la rigidez a compresión total del cartílago.

Las propiedades más importantes del cartílago que dependen de los proteoglicanos son:

- a) Rigidez a compresión.
- b) Presión osmótica.
- c) Regulación de la hidratación tisular.
- d) Rigidez a cizallamiento.

La carga negativa fija de los proteoglicanos contribuye a mantener un alto grado de hidratación del tejido cartilaginoso al generar una elevada presión^{12,187,215,241,242,243,244,302}.

En el cartílago articular, se establecen interacciones covalentes y no covalentes entre las moléculas de colágeno. A su vez, también se establecen interacciones no covalentes colágeno-proteoglicanos y proteoglicano-proteoglicano. El tamaño de los proteoglicanos y su capacidad para formar grandes agregados juega un papel fundamental para retener moléculas en el tejido²⁸⁶ y para formar una estructura elástica que contribuye a las propiedades materiales del cartílago. Las interacciones entre moléculas de colágeno dan cohesión a su entramado. Existen interacciones electrostáticas entre los grupos cargados positivamente de las moléculas de colágeno y las cargas negativas de los agregados de proteoglicanos que también participan en las propiedades mecánicas del tejido condral.

Con el transcurso de la edad aparecen cambios en la estructura y composición de los agregados de proteoglicanos³² que pueden ser atribuidos a la alteración en el metabolismo del condrocito o a la degradación en la matriz.

Proteínas no colágenas:

Constituyen el armazón de las macromoléculas, y si bien su función es poco conocida, parece que organizan y mantienen las macromoléculas de la matriz y su interrelación con el condrocito. fibronectina, la condronectina y la ancorina CII son las denominadas proteínas no colágenas.

Lípidos:

Constituyen un 1% o menos del peso húmedo del cartílago. Se encuentran tanto en las células como en la matriz y no se conoce su función exacta.

Estructura

Superficie articular

La superficie articular fue clásicamente considerada lisa y nacarada. En dependencia del medio de observación empleado, han surgido históricamente distintas interpretaciones acerca de su morfología. Hunter¹⁵⁰ la describió como lisa y uniforme, Hammar¹²⁹ por el contrario, afirmó que era irregular. Las mejoras en los instrumentos ópticos han permitido demostrar que la superficie articular no es lisa, sino que presenta irregularidades.

Microscopía óptica

Mientras los estudios se realizaron sobre cortes verticales se siguió manteniendo la teoría inicial de Hunter. Cuando se realizaron cortes tangenciales visualizados con luz transmitida se observó que la superficie presentaba depresiones ovales, siendo comparada con la de una pelota de golf. Mediante luz reflejada, aparecían sobreelevaciones de unas 44 micras separadas por depresiones de unas 20 micras.

MacConail²⁰³ mediante un microscopio de fase de contraste describió una línea brillante en la superficie a la que denominó lámina esplendens. Posteriormente, el empleo de otros medios ópticos ha demostrado la inexistencia de dicha lámina y se ha justificado su aparición como un artefacto originado por el microscopio y debido a los distintos índices de refracción de los bordes del corte³³⁴.

Microscopía electrónica de transmisión

Mediante esta técnica se observa una capa de fibras de colágeno cortadas en distintos planos y cubierta por una capa de material amorfo electrón denso que Ghadially^{108,109} denominó "superficie de abrigo". Mediante este procedimiento, al igual que con la microscopía óptica, el aspecto de la superficie es de marcada regularidad^{109,376}. La misma impresión obtuvo Davies⁶² a partir del cartílago de conejos adultos jóvenes.

Microscopía electrónica de barrido

Con este medio óptico aparecen unas ondulaciones a las que Redler²⁹⁷ atribuyó un papel importante en los mecanismos de lubricación articular, si bien otros autores han considerado que son debidas a artefactos. Redler²⁹⁶ observó una disposición multiestratificada con capas de diferente espesor y constituidas por fibrillas irregularmente entrelazadas en un plano paralelo a la superficie.

Arquitectura del cartílago

Con ayuda del microscopio óptico y del electrónico de transmisión se han descrito los siguientes estratos en el cartílago articular:

1. Capa superficial o tangencial: Adyacente a la cavidad articular. Los condrocitos adoptan una forma alargada o elipsoide y se orientan paralelas a la superficie. Las células presentan escasa actividad, con mitocondrias pequeñas y poco numerosas, escaso volumen citoplasmático, retículo endoplásmico rugoso pobremente desarrollado y pocos ribosomas. Todo ello indica una pobre síntesis proteica. Las fibras de colágeno son finas y se disponen paralelamente a la superficie para soportar las fuerzas de cizallamiento durante el movimiento articular.
2. Capa intermedia o transicional: Las células adoptan morfología redondeada y son mayores que las de la capa 1. Presentan un Golgi bien desarrollado con abundantes vesículas, va-

cuolas y mitocondrias. El retículo endoplásmico rugoso es extenso y con numerosos ribosomas. Los condrocitos se disponen irregularmente y las fibras de colágeno son más gruesas y se orientan en los tres planos del espacio.

3. Capa profunda o radial: Las células son redondeadas y presentan las mismas características de las de la capa 2, lo que traduce una elevada síntesis proteica, si bien adoptan una disposición columnar. Las fibras de colágeno son gruesas y se distribuyen paralelamente entre sí y perpendiculares a la superficie articular para ofrecer resistencia a las fuerzas de compresión. El contenido en agua es menor que en las anteriores y los proteoglicanos son más abundantes.
4. Capa calcificada: Adyacente al hueso y separada de la capa 3 por una línea basófila llamada línea de marea o "tide mark"⁹⁰. La matriz está impregnada de sales cálcicas, las células son pequeñas y con escaso citoplasma, e incluso aparecen necróticas. En esta capa se produce el anclaje del cartílago al hueso subcondral.

Davies⁶², empleando el microscopio electrónico de transmisión encontró una disposición también en cuatro capas, a las que denominó superficial, media superior, media inferior y profunda. Clarke⁵⁴, con un microscopio electrónico de barrido, describió únicamente tres capas, a las que denominó superficial, inferior superficial y media.

La composición de la matriz varía según las diferentes regiones del cartílago, distinguiéndose la región pericelular, la territorial y la interterritorial¹⁰⁹, según su proximidad al condrocito. Estas regiones difieren en el contenido en colágeno y proteoglicanos y en el diámetro y organización de las fibras de colágeno. La matriz pericelular es una capa delgada adyacente a la membrana celular de los condrocitos, contiene principalmente proteoglicanos y otros componentes no colágenos, casi no hay fibras colágenas. La matriz territorial rodea a la matriz pericelular y presenta finas fibrillas de colágeno que parecen formar una red fibrilar que es diferente de la matriz exterior interterritorial. Estudios recientes han reintroducido el término condrón para englobar el condrocito y la matriz pericelular y territorial. La matriz interterritorial es la más grande de las regiones de la matriz y se halla situada entre las matrices territoriales de los condrocitos individuales o de los grupos de éstos. Contiene la mayor parte de los proteoglicanos y las fibras grandes de colágeno.

La disposición de las fibras de colágeno fue inicialmente descrita por Hunter¹⁵⁰ como un sistema radial de fibras perpendiculares. Benninghoff²⁰, con ayuda del microscopio de luz polarizada, describió unas arcadas de disposición radial recubiertas por una capa tangencial superficial. MacConaill²⁰³ describió con el mismo método un sistema de fibras oblicuas y entrelazadas recubiertas por lo que llamó la "lámina esplendens". Estudios más recientes con microscopía electrónica demuestran que las fibras tienen una organización menos ordenada, especialmente en la zona media del tejido, donde las fibras parecen estar distribuidas al azar. Clark^{52,53}, mediante métodos de criofractura, observó que la capa tangencial se continúa con las fibras de la capa radial a semejanza del modelo descrito por Benninghoff.

Metabolismo del cartílago articular

En el cartílago articular existe un metabolismo muy activo. Utiliza principalmente la vía anaerobia para la producción de energía, por lo que el consumo de oxígeno es considerablemente menor que en otros tejidos. Los condrocitos realizan la síntesis y ensamblaje de los componentes de la matriz y dirigen su distribución en el tejido. Este proceso implica la síntesis de proteínas, la síntesis de glucosamínglicos y su unión a las proteínas centrales y la secreción de las moléculas completas al medio extracelular. Todos estos mecanismos tienen lugar en un medio avascular. El mantenimiento de la matriz extracelular depende del equilibrio en la síntesis de los componentes de la matriz, la incorporación de éstos a la matriz extracelular y de su degradación y liberación del cartílago. Este equilibrio responde a las modificaciones del ambiente químico y mecánico. La composición de la matriz, las cargas mecánicas, los cambios de presión hidrostática, los campos eléctricos y los mediadores solubles (factores de crecimiento, interleucinas) modifican la actividad metabólica del condrocito para mantener una matriz estable.

Síntesis de proteoglicanos

Molecularmente, esta actividad, de la que es responsable el condrocito, comienza con la expresión del gen del proteoglicano y la transcripción del ácido ribonucleico mensajero desde el ADN del núcleo. En el retículo endoplásmico, el ARNm es transcrito y la proteína es sintetizada por los ribosomas. El centro proteico se transporta al aparato de Golgi, donde se agregan las cadenas de glucosamínglicos. Mientras se alargan estas cadenas, se produce la sulfatación del queratán y condroitín sulfato. Una vez terminada la glicosilación, las moléculas de proteoglicanos son secretadas a la matriz extracelular donde se unen a las moléculas de ácido hialurónico que han sido sintetizadas separadamente en la membrana plasmática.

Los mecanismos de control de la síntesis de proteoglicanos son muy sensibles a estímulos de naturaleza bioquímica, mecánica y física.

Catabolismo de proteoglicanos

En el tejido normal, los proteoglicanos son continuamente degradados y eliminados del cartílago. Esta actividad se realiza para el mantenimiento de la estructura normal de la matriz y parece tener lugar de una manera acelerada en los procesos de reparación. La tasa de catabolismo puede alterarse por la acción de estímulos físicos y químicos. Por ejemplo, la Interleucina 1 y la inmovilización prolongada producen un aumento en la degradación de los proteoglicanos. Esta degradación se produce por fragmentación de la proteína central mediante mecanismos proteolíticos. Los fragmentos resultantes son eliminados al líquido sinovial de donde son captados por el sistema linfático sinovial.

Síntesis de colágeno

El ARNm de las cadenas es transducido para formar un polipéptido con un dominio colágeno, y dominios propeptídicos colágenos que lo flanquean tanto en el amino como en el carboxi terminal. Estas cadenas son extruídas a las cisternas del retículo endoplásmico rugoso, donde el péptido señal es eliminado y donde se produce la glicosilación propeptídica, la hidroxilación de lisina y prolina, la glicosilación de lisina y la formación de la triple hélice mediante enlaces cruzados intermoleculares. Una vez secretado a la matriz extracelular, se produce la separación de los propéptidos de ambos extremos de la triple hélice permitiéndose el ensamblaje de las moléculas de colágeno resultantes según una estructura fibrilar mediante enlaces covalentes.

Catabolismo del colágeno

Los mecanismos de degradación del colágeno son poco conocidos. El mecanismo puede ser enzimático o mecánico, y en el cartílago normal se realiza de una forma muy lenta.

Fisiología del cartílago articular

Nutrición

La fuente de materiales nutritivos del cartílago articular sigue siendo motivo de controversia actualmente. Debido a que el tejido es avascular en la vida adulta, la mayoría de los investigadores postulan que los nutrientes difunden a través de la matriz desde el líquido sinovial o desde el hueso subyacente.

Hunter¹⁵⁰, Leidy¹⁹⁴ y Fisher⁹⁸ defendieron el aporte nutricional a partir del hueso subcondral. Por el contrario, Ito¹⁵⁶, Brower³¹ y Maroudas^{211,212} consideran la vía sinovial como la única fuente de nutrición del cartílago. Otros autores han defendido un patrón mixto de nutrición a partir no sólo del líquido sinovial sino también de la cavidad medular del hueso subcondral. Ingelmark¹⁵³ describió la existencia de unas "zonas de contacto" entre el cartílago y el hueso subyacente. Harrison¹³¹ observó la presencia de asas o canales vasculares que ponían en contacto el cartílago con la medular del hueso subcondral y a través de los cuales los nutrientes podrían pasar al cartílago.

Otras evidencias experimentales sugieren que en animales inmaduros una parte de los nutrientes entra en el cartílago articular por difusión desde el sustrato óseo permeable subyacente. Sin embargo, en el adulto este tipo de difusión desaparece debido a la deposición de sales cálcicas en la zona calcificada del cartílago, dejando al líquido sinovial como fuente más probable de nutrición. De esta forma, el mecanismo de nutrición del cartílago articular se vería afectado por la madurez esquelética.

A favor de la teoría sinovial apuntan una serie de hechos como son el necesario efecto de bombeo provocado por el movimiento y la carga articular cíclicos, la gran extensión de superficie del cartílago articular en contacto con la membrana sinovial, la supervivencia del cartílago en forma de cuerpo libre en el medio sinovial y la imposibilidad de paso de diversas sustan-

cias a través de la capa calcificada del cartílago debido al efecto barrera de ésta cuando se ha alcanzado la madurez ósea.

Indicativos a favor de la vía sanguínea o subcondral son la supervivencia del cartílago tras la realización de sinovectomías, la persistencia de canales vasculares en grandes mamíferos que nutren capas más superficiales del cartílago tras la maduración esquelética y la aparición de signos artrósicos cuando se desvasculariza el hueso subcondral.

Por tanto, se puede considerar válida la teoría dualista, en la que existe un mecanismo primario de nutrición a partir del líquido sinovial y uno secundario a través de la vía vascular subcondral.

Dada la ausencia de vasos en el cartílago articular, el transporte de nutrientes a través del mismo hasta llegar al condrocito puede realizarse por tres mecanismos³²:

1- Difusión.

2- Convección.

3- La combinación de ambos.

El mecanismo de convección se produce por el flujo de líquido intersticial cuando el cartílago se deforma al someterse a carga.

Lubricación articular

El estudio de la lubricación articular ha estado ligado al estudio de la estructura, composición, propiedades físicas, procesos de nutrición y permeabilidad del cartílago articular, y junto con el estudio de la fricción y del desgaste articular constituye la disciplina llamada biotribología.

El intercambio de fluidos entre la cavidad articular y el cartílago representa un importante papel en los procesos de nutrición y lubricación articular.

El líquido sinovial es un líquido altamente viscoso secretado al interior de la cavidad articular por la membrana sinovial. Está constituido por un dializado de plasma sin factores coagulantes, eritrocitos ni hemoglobina⁶³ que contiene ácido hialurónico, cadenas de glucosamínglicos y glicoproteínas que juegan un importante papel en la disminución de la fricción. La concentración de proteínas es aproximadamente una tercera parte de la del plasma.

Se han propuesto varios modelos de lubricación para explicar la fricción mínima y las características de desgaste en las articulaciones diartrodiales:

Lubricación por película fluida

a) Lubricación hidrodinámica:

En 1932, MacConaill²⁰² propuso que las superficies articulares no entran en contacto, sino que la carga se transmite mediante una delgada película de fluido lubricante. Esto explicaría los bajos coeficientes de fricción asociados con las articulaciones sinoviales medidos más tarde por Jones¹⁶⁶. MacConaill hipotetizó que la alta viscosidad del líquido sinovial y el movimiento relativo de las superficies articulares pueden crear una delgada película fluida requerida para

un modo hidrodinámico de lubricación. En este modelo, dos superficies rígidas no paralelas se mueven tangencialmente una con respecto a la otra formando una cuña convergente de fluido en los extremos (Figura 1). Esta acción crea una presión hidrodinámica en el fluido que produce un despegamiento o separación de ambas superficies.

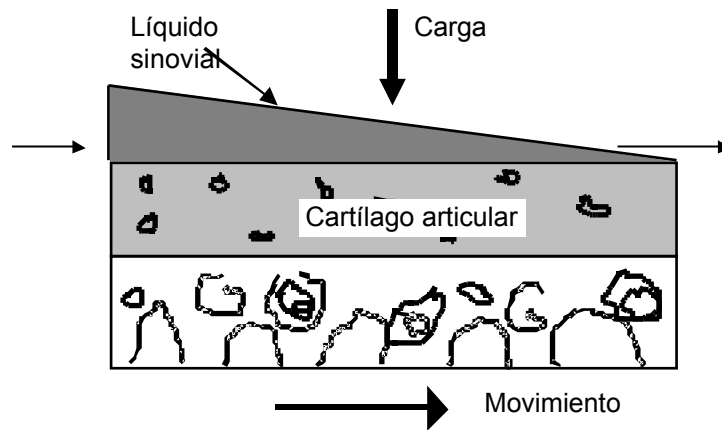


Figura 1: Lubricación hidrodinámica.

Esta teoría de lubricación hidrodinámica requiere un movimiento continuo de alta velocidad entre las dos superficies de carga opuestas para mantener una presión de soporte suficiente. A pesar de que este movimiento de alta velocidad está ocasionalmente presente en las articulaciones diartrodiales, su ausencia es común, por lo que este modelo no puede explicar por sí solo la lubricación articular. Otros factores tales como la deformación del cartílago y el flujo de fluido intersticial deben influir en el mecanismo de lubricación.

Dietenfass^{69,70} incluyó la deformación del cartílago en esta teoría, que actuaría para distribuir la carga articular sobre una superficie mayor. Este modelo en el que influyen tanto la resistencia viscosa del lubricante como la deformación elástica de las superficies de carga fue llamado lubricación elastohidrodinámica.

b) Lubricación por película exprimida:

En este modelo, dos superficies rígidas se aproximan sin deslizarse entre sí (Figura 2). Como un lubricante viscoso no puede ser exprimido instantáneamente fuera del espacio entre ambas superficies, se origina una presión debida a la resistencia viscosa ofrecida por el lubricante al ser comprimido que es capaz de soportar grandes cargas durante un cierto tiempo.

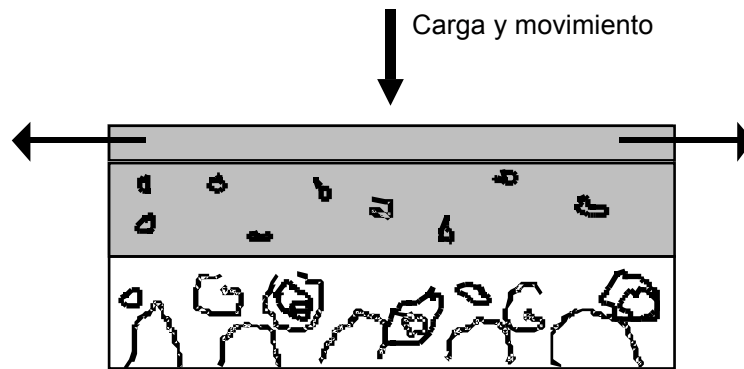


Figura 2: Lubricación por película exprimida.

c) Lubricación hidrostática:

La teoría clásica de ingeniería de la lubricación hidrostática es aquella en la cual una película fluida es mantenida entre dos superficies mediante un bombeo externo. Lewis y McCutchen^{195,196,220} postularon un sistema similar a éste que no incluye este mecanismo de bomba externa para mantener la presión, asumiendo, sin embargo, un modelo auto-presurizado al que llamó lubricación hidrostática auto-presurizada. Según esta teoría el fluido lubricante entre las dos superficies articulares sería generado por la compresión del cartílago articular durante el movimiento e incluso por exudación uniforme de toda la superficie articular por compresión de los tejidos (Figura 3).

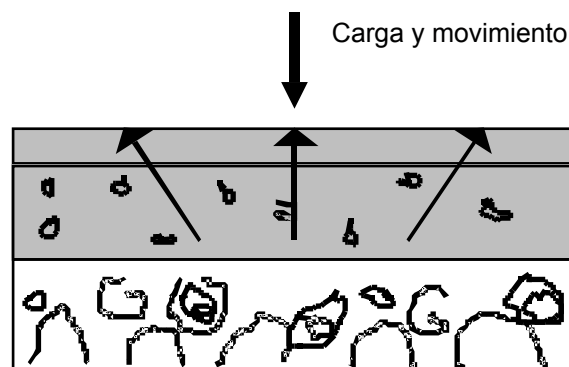


Figura 3: Lubricación hidrostática.

d) Lubricación de refuerzo:

Esta teoría, propuesta por Walker^{371,372} y Maroudas²¹⁰, hipotetiza que a medida que las dos superficies articulares se aproximan entre sí, el componente solvente del líquido sinovial (agua) pasa al interior del cartílago articular en toda su superficie dejando una capa remanente formada por un complejo concentrado de ácido hialurónico-proteínas que lubrica las superficies bajo condiciones de película exprimida (Figura 4).

Seller y cols.³²³ observaron la presencia de una capa de ácido hialurónico-proteínas mediante microscopía electrónica de barrido bajo condiciones de película exprimida.

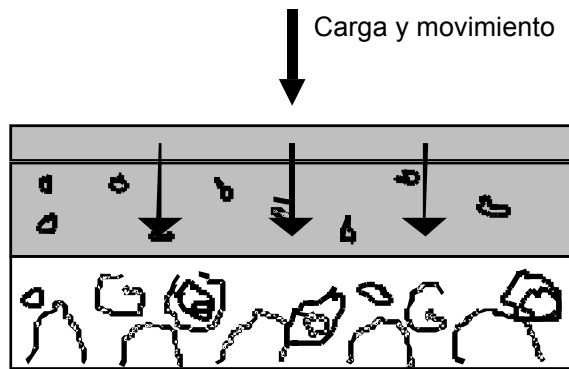


Figura 4: Lubricación de refuerzo.

Lubricación limítrofe

Charnley^{45,46,47} sugirió que una monocapa de lubricante podría permitir la separación de las superficies articulares durante el movimiento. Este mecanismo es conocido como lubricación limítrofe. Swann y Radin^{340,341,342} describieron la composición de esta monocapa. Aislaron una cadena única polipeptídica que contenía oligosacáridos distribuidos a lo largo de un core proteico y llamaron a este complejo "lubricina". Esta macromolécula podría adsorberse a ambas superficies articulares de cartílago para soportar peso y disminuir la fricción. Según esta teoría, un cambio en las propiedades reológicas del líquido sinovial o en la rigidez de las superficies de carga no tendría efecto alguno sobre el movimiento deslizante de las superficies opuestas. Por lo tanto, debe existir una combinación de los modelos de película líquida y de lubricación limítrofe en las articulaciones diartrodiales.

En resumen, existen dos modelos fundamentales de lubricación: la lubricación limítrofe, que se realiza por una monocapa de moléculas lubricantes adsorbidas a cada una de las superficies articulares, y la lubricación por película fluida.

El primer tipo actuaría cuando las superficies articulares entran en contacto o cuando toda la película fluida es deplecionada bajo condiciones severas de carga, y el segundo podría operar en varias formas tales como la lubricación elastohidrodinámica y la lubricación por película exprimida.

En dependencia de las circunstancias, un mecanismo parece predominar sobre los demás. La lubricación hidrodinámica, o más específicamente elastohidrodinámica, predominaría en condiciones de cargas pequeñas y movimientos de alta velocidad. A medida que la velocidad de deslizamiento entre las superficies articulares disminuye y aumenta la carga, comenzaría la lubricación por película exprimida. La película fluida entre las superficies articulares se reforzaría entonces mediante lubricación reforzada a medida que la ultrafiltración de agua hacia el cartílago articular originase un gel de ácido hialurónico concentrado en el espacio articular. En condiciones en las que la lubricación por película fluida no fuese suficiente para mantener la separación de las superficies articulares, actuaría la lubricación limítrofe en la que la lubricina y el ácido hialurónico constituirían el lubricante.

Propiedades mecánicas del cartílago articular

Propiedades estructurales y propiedades mecánicas

Cuando un cuerpo se somete a una carga externa o deformación experimenta una respuesta mecánica. Esta respuesta depende de varios factores: magnitud y dirección de la fuerza aplicada, material que constituye el cuerpo y la forma y tamaño de éste entre otros.

Las propiedades estructurales reflejan el comportamiento mecánico del cuerpo como un todo, incluyendo tanto los factores materiales como geométricos que afectan a la respuesta carga-deformación.

Las propiedades mecánicas describen las características intrínsecas del material y dependen de su composición, estructura molecular y ultraestructura.

Los estudios sobre las propiedades mecánicas del cartílago articular se han centrado en las relaciones entre estas propiedades y sus componentes bioquímicos y organización molecular¹³² ya que estas propiedades mecánicas deben reflejar las características ultraestructurales y de composición del tejido cartilaginoso.

Tensión, deformación y modelos constitutivos

Para determinar la respuesta mecánica intrínseca de un material son necesarias dos tipos de medidas: tensión y deformación.

La tensión que actúa sobre o en un cuerpo, se define como la fuerza aplicada por unidad de superficie. Se requieren seis magnitudes para definir el estado tensional de un punto en la superficie o en el interior de un cuerpo: existen tres tensiones axiales, que pueden ser a tracción o a compresión, y tres tensiones de cizallamiento.

La deformación es el cambio de longitud con respecto a la longitud original del material (deformación lineal) o bien el cambio en la relación angular entre dos elementos lineales perpendiculares entre sí que surgen de un punto del material (deformación a cizallamiento). Se precisan seis magnitudes de deformación, tres lineales y tres a cizallamiento, para describir el estado de deformación de un punto del cuerpo.

En general, se requieren análisis experimentales para determinar las relaciones entre los diversos tipos de tensión y deformación. Estos análisis se basan en un balance de fuerzas dentro del material (leyes del movimiento de Newton) y en el resultado experimental de la relación tensión-deformación conocido como ecuación constitutiva. Una ecuación constitutiva es el modelo teórico que representa la respuesta ideal tensión-deformación de un material^{100,350}. El módulo de Young y el módulo de cizallamiento son coeficientes materiales empleados en estas ecuaciones constitutivas. Estas relaciones carga-deformación se conocen como la Ley de Hooke para materiales elásticos y permiten calcular las propiedades materiales directamente a partir de la relación tensión-deformación mediante pruebas mecánicas estáticas.

Sin embargo, para describir respuestas mecánicas más complejas de un material es necesario establecer modelos teóricos que, en combinación con los resultados experimentales, propor-

cionan medios para determinar los coeficientes requeridos para caracterizar las propiedades mecánicas intrínsecas de un material.

Historia de los modelos constitutivos para el cartílago articular

Se han empleado varios modelos constitutivos para describir las propiedades mecánicas del cartílago:

El primer modelo utilizado asumía que el cartílago era un material isotrópico y linealmente elástico^{135,139,170,171,333}. Este modelo puede describir el comportamiento mecánico de tejidos blandos hidratados en condiciones estáticas o de equilibrio, pero carece de la capacidad para describir las conductas crono dependientes de creep o deformación inelástica y de stress-relajación que exhibe el cartílago.

Más tarde se propusieron varios modelos viscoelásticos que, si bien eran capaces de explicar satisfactoriamente estos comportamientos mecánicos del cartílago^{56,134,280,281}, no podían describir los efectos del flujo de líquido intersticial. Los estudios de McCutchen²²⁰, Linn y Sokoloff^{198,199}, Edwards^{75,76}, y Maroudas^{212,214}, han demostrado que cuando el tejido se somete a compresión pierde agua, mientras que cuando se encuentra inmerso en un medio líquido la absorbe, y que el cambio de la hidratación del tejido sigue un patrón similar al del creep compresivo. Estos hechos sugieren que la respuesta mecánica del cartílago está relacionada con el movimiento de fluidos en el tejido^{76,134,198,214,240}; por ello se han desarrollado varios modelos poroelásticos y bifásicos que contemplan el líquido intersticial y su influencia en las conductas mecánicas de creep y stress-relajación del tejido cartilaginoso^{76,220,241,243,244,245}.

La teoría más difundida sobre el comportamiento compresivo del cartílago ha sido la desarrollada por Mow^{241,242,243,245}. Esta teoría considera los tejidos blandos hidratados constituidos por dos fases, una sólida y una fluida. La fase sólida porosa es linealmente elástica y permeable al flujo de líquido. La fricción asociada al flujo de líquido intersticial es responsable del comportamiento viscoelástico del tejido. La naturaleza viscoelástica intrínseca de la matriz sólida toma relieve cuando los efectos del flujo de líquido intersticial son insignificantes. Una teoría bifásica poro-viscoelástica ha sido también desarrollada por Mak²⁰⁵ para describir el cartílago mediante la incorporación de la viscoelasticidad intrínseca de la matriz sólida y la naturaleza bifásica del tejido. Lai y cols.^{186,187} han elaborado una teoría trifásica que contempla el efecto Donnan de presión osmótica^{214,215} y el efecto de expansión química ion inducida^{77,78,251}.

Es importante recordar en todo este laberinto de modelos que cada ecuación constitutiva es sólo un modelo adoptado para describir el comportamiento mecánico ideal e idealizado de un material y representa una simplificación de la conducta real carga-deformación de éste, por lo que presenta limitaciones significativas para su aplicabilidad.

Sólidos elásticos, fluidos viscosos y materiales viscoelásticos

Sólidos elásticos

Un material es linealmente elástico si la tensión y la deformación presentan una relación lineal y si el material siempre recobra su forma original cuando desaparece la tensión aplicada. Este último concepto implica que toda la energía almacenada en el material debida a la deformación es enteramente recuperable y que la respuesta del material es insensible al promedio de la tensión o deformación aplicada. No existe energía interna de disipación en un material elástico. El comportamiento mecánico de un material elástico, como por ejemplo un muelle metálico puede ser completamente determinado por un gráfico (Figura 5) que muestre la relación lineal carga-deformación o tensión-deformación definidas por las ecuaciones $F = k X$, donde F es la carga y X la deformación, y $\sigma = E \epsilon$, donde σ es la tensión y ϵ es la deformación. La pendiente de la región lineal del gráfico $F - X$ es la rigidez estructural medida en N/m y la del gráfico $\sigma - \epsilon$ es el módulo de elasticidad de Young expresado en N/m². Para una barra elástica prismática de longitud L y de área seccional A , la relación entre la rigidez estructural k y el módulo de Young E viene dada por la ecuación:

$$k = E A / L$$

La rigidez estructural es directamente proporcional al área seccional A e inversamente proporcional a la longitud L y por lo tanto no es una propiedad intrínseca del material.

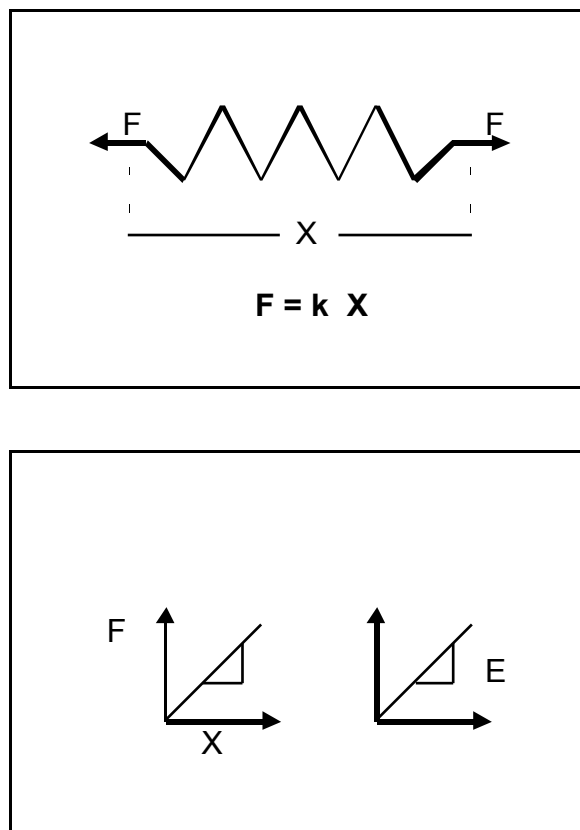


Figura 5: Respuesta elástica. Representación esquemática de un muelle elástico.

Fluidos viscosos

El modelo está constituido por un pistón que se mueve en el seno de un fluido viscoso contenido en un cilindro cerrado (Figura 6). La fuerza aplicada está linealmente relacionada con el

desplazamiento x del pistón, obteniéndose una ecuación $F = c x'$, siendo c el coeficiente de amortiguación viscoso del fluido expresado en Ns/m . Para un material viscoso puro, la tensión de cizallamiento (τ) y el gradiente de cizallamiento ($\dot{\gamma}$) son directamente proporcionales según una ecuación $\tau = \eta \dot{\gamma}$. La pendiente de este gráfico lineal es el coeficiente de viscosidad del fluido expresado en Ns/m^2 . El coeficiente de viscosidad describe las propiedades intrínsecas de un fluido viscoso. Un fluido viscoso no tiene tendencia a recobrar su forma original cuando la fuerza deja de actuar. Esto implica que no se almacena energía en el material y que toda la energía empleada para realizar el flujo se disipa en forma de calor por fricción interna.

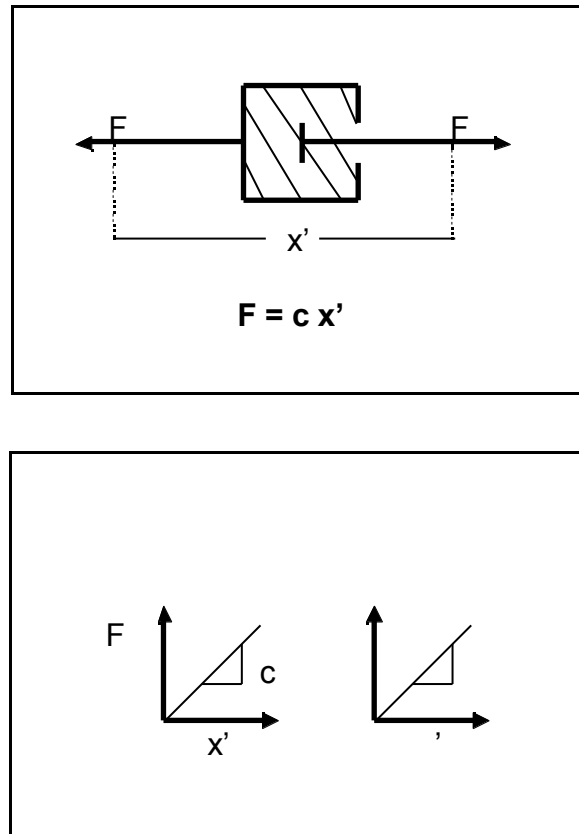


Figura 6: Respuesta viscosa. Representación esquemática de un fluido viscoso.

Las respuestas simples elásticas o viscosas son independientes del tiempo cuando se mantienen bajo carga o deformación constante. La mayor parte de los materiales, sin embargo exhiben respuestas de creep (deformación inelástica) y tensión-relajación cronodependientes, es decir, que la deformación continúa cuando se aplica una fuerza constante y la tensión disminuye cuando se aplica una deformación constante. Consecuentemente, es necesario emplear con frecuencia modelos viscoelásticos para describir materiales cuya respuesta frente a una carga o una deformación constantes es cronodependiente.

Materiales viscoelásticos

Son aquellos que combinan las propiedades de ambos materiales, elásticos y viscosos. Empleando los modelos descritos, un material viscoelástico puede ser conceptualizado como la unión de un muelle y un cilindro con un fluido viscoso. En el cuerpo de Kelvin-Voigt ambos están conectados en paralelo (Figura 7) y en el cuerpo de Maxwell se conectan en serie (Figura 8).

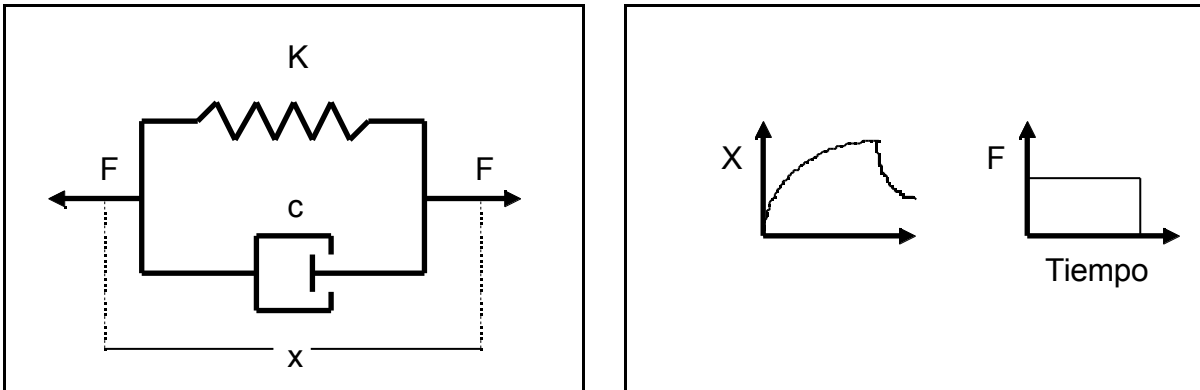


Figura 7: Representación esquemática de un cuerpo viscoelástico de Kelvin-Voigt. Respuesta cronodependiente.

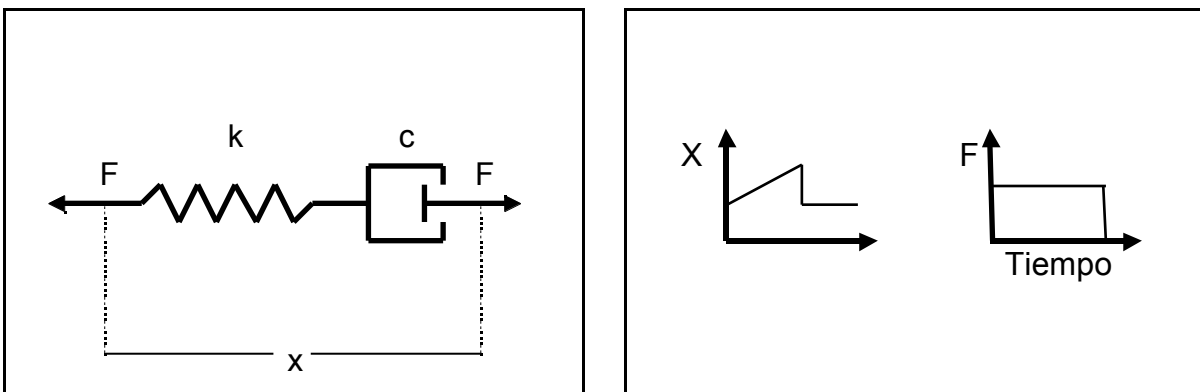


Figura 8: Representación esquemática de un cuerpo viscoelástico de Maxwell. Respuesta cronodependiente.

La ecuación que define la relación fuerza-desplazamiento para un cuerpo de Kelvin-Voigt es:

$$F = k x + c x' \quad x(0) = 0$$

y para un cuerpo de Maxwell es:

$$F/c + F'/k = x' \quad x(0) = F(0)/k$$

Cuando estas ecuaciones se escriben en términos de tensión y deformación representan la respuesta intrínseca del material viscoelástico.

Cuando una carga se aplica sobre un cuerpo de Kelvin-Voigt, la respuesta inicial viene dada por el elemento viscoso, y cuando se aplica sobre un cuerpo de Maxwell, la respuesta inicial es la deformación del elemento elástico.

El ensayo de fluencia o creep es de gran interés en materiales viscoelásticos. El creep o fluencia se define como la deformación producida por la aplicación súbita en un tiempo 0 ($t = 0$) de una fuerza constante $F(0)$ que se mantiene aplicada durante todo el ensayo. La respuesta de creep de un cuerpo de Kelvin-Voigt viene definida por la ecuación:

$$x(t) = F(0)/k (1 - e^{-kt/c}) \quad t > 0$$

y la de un cuerpo de Maxwell:

$$x(t) = F(0) (1/k + t/c) \quad t > 0$$

Las curvas de creep y recuperación de ambos cuerpos se muestran en las figuras 7 y 8. Debido a su composición, estructura molecular y contenido acuoso, el comportamiento viscoelástico del cartílago articular presenta otra dimensión, ya que en su deformación influye también el flujo de líquido exudado por el tejido, presentando por ello grandes diferencias con relación a otros materiales viscoelásticos. Bajo compresión, las propiedades viscoelásticas están determinadas por la fricción provocada por el flujo del fluido intersticial a través de la matriz sólida porosa de colágeno y proteoglicanos, que origina disipación viscosa de energía^{76,185,209,214,215,241,243,245}. Por tanto, el grado de hidratación del tejido es un parámetro importante que determina su deformación.

Materiales bifásicos y experimentos de permeabilidad

La permeabilidad es un parámetro que mide la resistencia de la matriz sólida de un material poroso al paso a través suyo de un flujo líquido. Cuanto más baja es la permeabilidad, mayor es la resistencia ofrecida al paso de líquido bajo la carga aplicada. Los estudios de permeabilidad han demostrado que el agua fluye a través de la matriz sólida poro-permeable del cartílago bajo un determinado gradiente de presiones^{185,209,212,220}. Cuando se aplica un gradiente de presiones P sobre un cuerpo de grosor h , la descarga de volumen Q a través de un área A es proporcional al coeficiente de permeabilidad hidráulica k según la ley de Darcy:

$$Q = k \quad P / h$$

La velocidad de permeación V es proporcional a Q según la ecuación:

$$V = Q / A \quad f$$

donde el parámetro f es la porosidad del tejido, definida como el cociente de volumen intersticial de fluido V^i por el volumen tisular total V . El coeficiente de arrastre de la difusión K es inversamente proporcional al coeficiente de permeabilidad k y viene dado por la fórmula:

$$K = (f)^2$$

El agua fluye también a través de la matriz porosa cuando el tejido es comprimido^{75,76,185,198, 209,241}. La compresión origina una compactación de la matriz que incrementa la presión intersticial expulsando líquido fuera del tejido. El flujo es controlado por la fuerza de fricción generada. En general, la manera en que la carga aplicada se distribuye entre la fase sólida (tensión en la matriz sólida) y la fase líquida (presión hidrodinámica) está determinada por la proporción volumétrica del tejido, velocidad de aplicación de carga, tipo de carga (tracción, compresión y cizallamiento) y distribución de cargas en la superficie del material. La capacidad de soporte de carga de cada fase está determinada por el balance entre las fuerzas de fricción viscosa y las fuerzas elásticas en cada punto del tejido. Por ejemplo, el fluido a través de una matriz con elevada permeabilidad causa escasa fricción. Una carga a compresión sobre un material muy permeable es predominantemente soportada por la tensión generada en la matriz sólida. Inversamente, el flujo a través de un material poco permeable causa elevadas fuerzas friccionales. En este caso la presión hidrodinámica constituye el componente más significativo del soporte total de carga, minimizando las tensiones de la matriz sólida. Este último es el comportamiento del cartílago.

La teoría bifásica fue desarrollada por Mow^{241,243,245} para describir el comportamiento a deformación del cartílago. Esta teoría asume los siguientes postulados:

1. La matriz sólida es linealmente elástica e isotrópica (descrita por la ley general de Hooke).
2. La matriz sólida y el líquido intersticial son intrínsecamente incompresibles (la compresión del tejido como un todo sólo es posible si existe exudación de líquido).
3. La disipación viscosa es debida al flujo líquido intersticial a través de la matriz porosa.
4. La fricción es directamente proporcional a la velocidad relativa de flujo, siendo la constante de proporcionalidad el coeficiente de arrastre de la difusión.

La teoría general bifásica toma su forma más simple bajo tensiones pequeñas y con un coeficiente de permeabilidad constante. Estos postulados constituyen el cuerpo de lo que es conocido como la teoría lineal bifásica para el cartílago. Bajo condiciones estrictas de laboratorio, esta teoría lineal bifásica permite una descripción bastante exacta de los comportamientos de creep compresivo y tensión-relajación de este tejido^{243,246}. Sin embargo, estos simples postulados no son válidos para describir la anisotropía del cartílago articular. Si el material se somete a grandes cargas o deformaciones o aplicaciones de carga rápidas, se producen efectos de deformación no lineales, precisándose teorías más avanzadas^{144,184,245}.

Tensión, compresión y cizallamiento

Las pruebas de carga uniaxial y de deformación uniaxial son utilizados frecuentemente para determinar la respuesta mecánica de un material. En estos experimentos las cargas o deformaciones se aplican en una sola dirección. En general, un experimento con carga uniaxial origina

deformaciones multiaxiales, y un experimento con deformación uniaxial origina tensiones multiaxiales en el tejido.

Experimentos de tensión uniaxial

En un experimento de tensión uniaxial se emplea un material cilíndrico de área transversal conocida (A), que es colocado en un dispositivo en el cual se somete a una tracción o compresión (P) que actúa sobre un eje. La tensión uniaxial que aparece en el material es P/A. Con el tiempo, el material se elonga o constriñe siguiendo la dirección de la fuerza aplicada. La elongación $\epsilon(t) = L(t)/L_0$ se mide durante la actuación de la fuerza tensil. La deformación tensil se calcula por la relación $\epsilon = (L - L_0)/L_0$.

Para los materiales linealmente elásticos, el módulo de Young E viene dado por la expresión:

$$E = \frac{P/A}{(L - L_0)/L_0}$$

Para todos los materiales, la tracción ocasiona una contracción transversal, mientras que la compresión origina una expansión transversal. El índice de Poisson ν se emplea como una medida de la deformación transversal (ϵ_d) relativa a la deformación axial y está definida como:

$$\nu = -\epsilon_d / \epsilon = -\frac{(t - t_0)t_0}{(L - L_0)/L_0}$$

En esta expresión, t es el grosor (transversal) tras la deformación y t_0 es el grosor original. Para los materiales isotrópicos, el índice de Poisson oscila entre 0 y 0.5. Un índice de Poisson de 0.5 implica que el material es incompresible, mientras que un valor 0 corresponde a la máxima compresibilidad.

Experimentos de compresión confinada

En estos experimentos, la deformación se produce en una sola dirección. Esto se consigue limitando la expansión del material introduciéndolo en una cámara de confinamiento. La pared de esta cámara ejerce una fuerza de compresión sobre la superficie lateral del cilindro de material. Por lo tanto, el experimento de compresión confinada es realmente un experimento de tensión multiaxial. La fuerza que actúa lateralmente aumenta el módulo compresivo. Este módulo es conocido como el módulo compresivo agregado. Para los materiales isotrópicos, el módulo de Young, el índice de Poisson y el módulo agregado (H_A) están relacionados por la fórmula:

$$H_A = (1 - \nu)/(1 + \nu)(1 - 2\nu)$$

Experimentos de cizallamiento

Emplean la torsión para determinar las propiedades de cizallamiento de un material. La torsión de un cilindro de material homogéneo origina un estado puro de cizallamiento en el material, que no experimenta cambios de volumen. La deformación a cizallamiento está relacionada con el ángulo total de torsión θ , con el grosor h y con el radio a de la sección transversal del cilindro según la fórmula:

$$\theta = a/h$$

La tensión a cizallamiento τ en una porción circunferencial del material está determinada por la fuerza de torsión T según la expresión $\tau = Ta/I_p$, donde I_p es el momento de inercia dado por $a^4/2$.

Estos parámetros pueden ser utilizados para calcular el módulo μ de cizallamiento del material como:

$$\mu = \tau / \theta = Th / I_p$$

Propiedades materiales de la matriz extracelular del cartílago

Los coeficientes materiales empleados más comúnmente para describir las propiedades intrínsecas de la matriz sólida poro-permeable del cartílago son el módulo de Young, el módulo compresivo agregado, módulo de cizallamiento y el índice de Poisson. Los experimentos utilizados para determinar estos coeficientes son:

- a) Medidas del equilibrio de creep o de tensión-relajación en compresión o indentación confinada.
- b) Experimentos tensiles con deformación lenta constante.
- c) Experimentos de cizallamiento con deformaciones a cizallamiento infinitesimales.

La elección de uno u otro experimento depende de la forma, tamaño y cantidad de tejido disponible para el estudio y de los objetivos de éste.

Propiedades tensiles de la matriz sólida

- a) Medidas de equilibrio tensil

El módulo tensil de la matriz cartilaginosa se determina empleando los datos de equilibrio de un experimento tensil de tensión-relajación. Para el cartílago normal, la relación de equilibrio tensión-deformación es lineal para deformaciones de hasta el 15%, a partir de las cuales se determina el módulo de equilibrio tensil. Los valores de éste módulo oscilan desde menos de 1 MPa (MegaPascal) hasta más de 10 MPa dependiendo del tipo de cartílago (humano, canino, bovino, de conejo, etc.), edad del animal, tipo de articulación, localización del cartílago dentro

de la articulación, profundidad de la muestra respecto de la superficie articular, composición bioquímica y estructura molecular, y estado de degeneración del tejido cartilaginoso.

En general, se obtienen las siguientes observaciones de este tipo de experimento:

- 1- El módulo tensil del cartílago de la superficie es mayor que el de la profundidad.
- 2- El módulo tensil de los especímenes alineados paralelamente a la superficie es mayor que el de los alineados perpendicularmente.
- 3- El módulo tensil del cartílago normal es mayor que el del cartílago fibrilado o artrósico.
- 4- El módulo tensil no se ve afectado por la cantidad de proteoglicanos.

La primera observación es consistente con la idea de que la superficie del cartílago es rica en colágeno, la segunda con la existencia de una alineación de las fibras de colágeno en la superficie del cartílago, la última indica que la unión del colágeno con los proteoglicanos no es covalente.

b) Medidas tensiles con deformación constante.

Cuando una banda de cartílago se somete a tracción bajo un índice de deformación constante, el comportamiento tensión-deformación no es lineal (Figura 9).

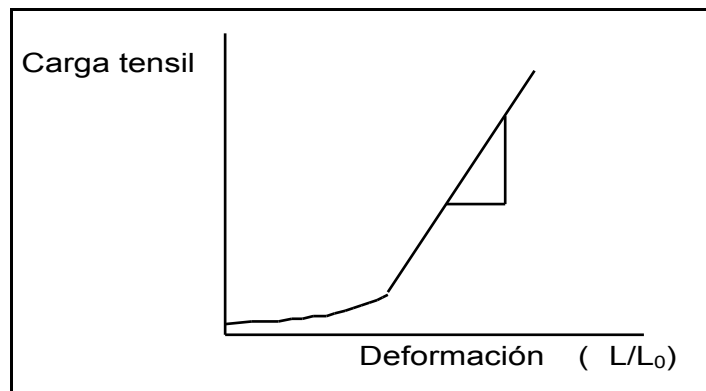


Figura 9: Curva de tensión-deformación del cartílago articular en un experimento bajo carga uniaxial.

La zona curva inicial de la gráfica se debe a la rectificación de la estructura helicoidal del colágeno; la región lineal subsiguiente se debe a la elongación o estiramiento de las fibras dispuestas paralelamente entre sí. La proporcionalidad constante en la porción lineal de la curva de deformación da el módulo tensil del espécimen y refleja la rigidez de las fibras de colágeno al ser sometidas a tensión uniaxial. El valor del módulo tensil oscila entre 5 y 50 MPa dependiendo de la profundidad, localización, orientación, plano de sección, superficie de fibrilación y cambios de composición de la muestra, de forma que las muestras procedentes de zonas su-

perificiales del cartílago articular muestran una mayor rigidez que las muestras de las zonas medias y profundas debido a la concentración y orientación de las fibras de colágeno. Más allá de la región lineal, las fibras de colágeno sufren fractura.

Los datos no lineales carga-deformación pueden ser descritos por una relación exponencial de dos parámetros (A, B):

$$\sigma = A(\exp(B \epsilon) - 1)$$

La derivada de esta expresión se llama módulo tangente, el cual es directamente proporcional a la carga:

$$d\sigma/d\epsilon = B \sigma + C$$

Esto muestra que el aumento de rigidez en el espécimen es directamente proporcional a la carga aplicada. Como explicación a este incremento de la rigidez se ha propuesto el concepto de reclutamiento. A medida que aumenta la tensión, y un mayor número de fibras helicoidales se rectifican, aumenta también el número de fibras que ofrecen resistencia a la carga aplicada, resultando en un incremento de la rigidez tensil.

El módulo tangente ($d\sigma/d\epsilon$) es proporcional al factor B, y C es el producto AB y representa el módulo tangente cuando la carga tensil (ϵ) es 0.

Propiedades compresivas de la matriz sólida

Las propiedades compresivas de la matriz sólida han sido estudiadas mediante experimentos de compresión confinada y de indentación^{12,77,78,134,205,241,243,245,246}.

En los experimentos de compresión confinada se coloca un espécimen constituido por un cilindro osteocartilaginoso en una cámara de confinamiento de forma que, idealmente, se impide la expansión lateral del cartílago. Se aplica entonces una carga compresiva constante produciéndose una deformación o creep del cartílago a medida que el fluido exuda fuera del tejido.

El módulo agregado se determina en el momento de equilibrio del creep. Al igual que en tensión, para cargas pequeñas el tejido cartilaginoso muestra una relación lineal carga-deformación. El módulo agregado se correlaciona inversamente con el contenido en agua y directamente con el contenido en proteoglicanos según el porcentaje de éstos por el peso en seco del tejido. No existe correlación entre la rigidez a compresión y el contenido en colágeno, ello sugiere por lo tanto que los proteoglicanos son los responsables de ésta. Esta afirmación se correlaciona con la observación realizada por diversos autores de que las regiones articulares sometidas a mayor carga son más rígidas en compresión^{1,42} y presentan un mayor contenido en proteoglicanos^{3,168}.

Propiedades a cizallamiento de la matriz sólida

Las propiedades viscoelásticas intrínsecas de la matriz sólida del cartílago pueden ser determinadas en un experimento puro de cizallamiento bajo condiciones de pequeñas deformaciones. En estas condiciones no se producen cambios volumétricos ni de presiones hidrodinámicas en el tejido, por lo tanto, no puede desarrollarse ningún tipo de flujo intersticial^{136,303,336,384}. El comportamiento viscoelástico independiente del flujo ha sido medido bajo estas dos condiciones para caracterizar los comportamientos de stress-relajación y cizalladura dinámica oscilatoria.

Para realizar este tipo de experimento se somete a un espécimen de morfología circular a una deformación torsional. La respuesta mecánica del cartílago frente a un súbito cambio de desplazamiento angular es un aumento instantáneo del stress a cizallamiento seguido de un rápido decremento progresivo hasta que se alcanza un estado de equilibrio. Esta respuesta stress-relajación es la manifestación básica del comportamiento viscoelástico de la matriz sólida sometida a cizallamiento. La relación carga-deformación en experimentos puros de cizallamiento es lineal.

Los experimentos de cizallamiento puro han sido también utilizados para determinar las propiedades viscoelásticas dinámicas de la matriz sólida colágeno-proteoglicanos. En este experimento, el espécimen se somete a una deformación torsional sinusoidal estable de pequeña amplitud a lo largo de un rango de frecuencias^{303,384}. Se aplica un desplazamiento angular sinusoidal $\theta = \theta_0 \exp(i \omega t)$ que origina una respuesta de torsión $T = T_0 \exp(i \omega t + \phi)$, donde ω es la frecuencia circular en radianes por segundo y ϕ es el ángulo de fase entre el desplazamiento sinusoidal aplicado y la torsión producida. El módulo de cizallamiento dinámico se obtiene de la expresión

$$G^* = G' + i G'' = (T_0 h / I_p \theta_0) (\cos \phi + i \sin \phi)$$

i es la raíz cuadrada de -1. G' es el módulo de almacenamiento, proporcional a la energía de deformación elásticamente almacenada. G'' es el módulo de pérdida, proporcional a la energía de deformación disipada en el material por cada oscilación periódica.

La magnitud del módulo de cizallamiento refleja la rigidez del tejido frente al cizallamiento. El ángulo de fase caracteriza la disipación de energía relativa a la energía almacenada en el tejido. Los valores del módulo de cizallamiento dinámico oscilan entre 0.2 y 2.5 MPa. Un valor de ϕ de 0° representa un material puramente elástico, y un valor de ϕ de 90° aparece en un material puramente viscoso. Por lo tanto, el valor de ϕ en un material viscoelástico oscila entre 0° y 90° . El entramado de colágeno desempeña un importante papel en la rigidez a cizallamiento y almacenamiento de energía en el cartílago. La tensión en el colágeno actúa incrementando la rigidez a cizallamiento de la matriz sólida. Por otra parte, el cambio en el contenido de colágeno no afecta significativamente a la disipación de energía dentro del tejido. La capacidad del colágeno para resistir la tensión proporciona la fuerza de la matriz sólida bajo cizallamiento, y la disipación de energía en las fibrillas de colágeno es mínima cuando se someten a tracción. Los valores de ϕ para el cartílago articular son mucho más bajos que aquellos de las soluciones de redes de proteoglicanos puros concentrados, lo que indica que la matriz sólida colágeno-

proteoglicanos es más elástica y menos disipable que las soluciones concentradas de proteoglicanos puros y, a su vez, más viscoelástica y más disipable que el colágeno puro. Por otra parte, el módulo de cizallamiento dinámico (G^*) indica que la matriz proteoglicanos-colágeno es mucho más rígida que las redes de proteoglicanos-proteoglicanos en solución pura concentrada. Estas diferencias llevan a la conclusión de que las redes proteoglicano-proteoglicano añaden poco a la rigidez y elasticidad del cartílago articular y las propiedades de rigidez y disipación de energía del cartílago en cizallamiento son proporcionadas por la red de colágeno-proteoglicanos presente en el tejido. La capacidad de los proteoglicanos para formar redes participa en el mantenimiento de la forma espacial de la red de colágeno en la matriz extracelular y no en proporcionar la rigidez del tejido en cizallamiento.

Propiedades viscoelásticas bifásicas del cartílago articular

Permeabilidad del cartílago dependiente de la deformación

Los estudios de permeabilidad han demostrado que el agua fluye a través del cartílago articular cuando se aplica un gradiente de presión. En un experimento simple, un espécimen de espesor h se somete a un gradiente de presión ($\Delta P/h$). La tasa de descarga de volumen Q a través de un área de permeación A está relacionada con el coeficiente de permeabilidad hidráulica k por la ley de Darcy:

$$Q = k A (\Delta P/h)$$

La velocidad de permeación V se relaciona con Q por la expresión $V = Q/A \cdot f$, donde f es la porosidad del tejido y se define como el índice de volumen de líquido intersticial V^l dividido por el volumen total de tejido V^T . El coeficiente k oscila entre 10^{-15} y 10^{-16} m^4/Ns . El coeficiente de arrastre de la difusión K está inversamente relacionado con el coeficiente k y está dado por la ecuación $K = (f)^2/k$. Debido a que la porosidad del cartílago oscila entre 0.65 y 0.80, K oscila entre 10^{14} y 10^{15} Ns/m^4 . Por lo tanto, las fuerzas de rozamiento ejercidas por el flujo de líquido intersticial a través de la matriz sólida poro-permeable son altas, y, a su vez, se requieren presiones muy altas para desplazar el agua a través del cartílago.

El agua fluye a través de la matriz sólida poro-permeable al comprimirse el tejido. La carga compresiva hace que se compacte la matriz sólida elevando la presión en el intersticio y forzando al líquido a salir del tejido. El flujo de líquido hacia el exterior está compensado por la fuerza de arrastre del mismo. La carga se comparte por la fase líquida, que origina una presión hidrodinámica, y por la fase sólida (soporte de carga por la matriz sólida). Este mecanismo está determinado por los índices volumétricos del tejido (porosidad y solidez) y por las tasas de carga y el tipo de carga (compresión, tensión y rozamiento). La capacidad de carga de cada una de las fases está determinada por el equilibrio entre las fuerzas friccionales de arrastre y las fuerzas elásticas en cada punto del tejido.

La permeabilidad del cartílago disminuye de forma no lineal con la compresión (Figura 10)

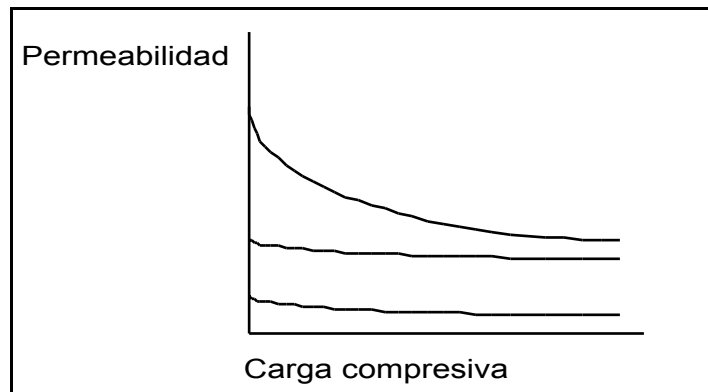


Figura 10: La permeabilidad del cartílago articular muestra dependencia no lineal del esfuerzo.

Este efecto no lineal dependiente de la deformación desempeña un importante papel en la regulación de las respuestas transitorias a compresión del cartílago, ya que favorece la presurización del líquido intersticial para el soporte de la carga, y la disipación de energía, al tiempo que evita la salida rápida y excesiva del fluido tisular por compresión. Las razones para este efecto no lineal son dos: 1) al comprimirse el tejido se reduce el contenido de agua y la porosidad, y 2) aumenta la densidad de las cargas negativas sobre los proteoglicanos en el intersticio. Las fuerzas de fricción ejercidas por el fluido intersticial al desplazarse a través de la matriz sólida poro-permeable causan una compactación de ésta^{144,185} en un fenómeno conocido como "compactación de la matriz inducida por el flujo". Para el cartílago, la permeabilidad depende enormemente de las presiones aplicadas y de la deformación por compresión. Estas observaciones experimentales indican que una reducción en las dimensiones del cartílago por deformación conduce a una reducción en el contenido fluido, así como de la porosidad y de la permeabilidad de la matriz. La permeabilidad disminuye en forma no lineal con la compresión.

El cartílago articular es viscoelástico, es decir, muestra una respuesta dependiente del tiempo cuando se somete a deformación constante o a una carga constante. Al aplicar una compresión constante, la deformación aumenta con el tiempo hasta alcanzar un valor de equilibrio. Al aplicarse una deformación constante por tracción, la tensión aumenta hasta un máximo, apareciendo después una fase de relajación que conduce a un valor de equilibrio. Los mecanismos responsables de este comportamiento viscoelástico son dos: mecanismo independiente del flujo y mecanismo dependiente del flujo.

Propiedades viscoelásticas del cartílago articular dependientes del flujo

El mecanismo responsable de la viscoelasticidad del cartílago dependiente del flujo depende del movimiento del fluido intersticial y de la presurización de éste. La presión del líquido intersticial se genera en el cartílago durante la carga, y se combina con la compresión de la matriz para soportar la carga aplicada. Sin embargo, al ser sometido a una carga constante y conti-

nuar la deformación, el soporte de carga se transfiere progresivamente desde la fase líquida a la fase sólida colágeno-proteoglicanos al disiparse la presión del líquido. Este esfuerzo de equilibrio compresivo está linealmente relacionado con la carga aplicada mediante una constante de proporcionalidad denominada módulo compresivo, cuyo valor oscila entre 0.4 y 1.5 MPa.

Propiedades viscoelásticas del cartílago independientes del flujo

Vienen determinadas por la arquitectura del entramado de colágeno. El estiramiento de estas fibras y el rozamiento de las moléculas de proteoglicanos proporcionan al cartílago su respuesta de carga-esfuerzo de rozamiento. Bajo condiciones de rozamiento puro, no se produce flujo intersticial al no aparecer cambios volumétricos ni de presión dentro del tejido. Para determinar estas propiedades viscoelásticas independientes del flujo se emplean experimentos dinámicos de cizallamiento puro, como ya se ha descrito anteriormente, determinándose la magnitud del módulo de cizallamiento dinámico.

Mecanismos bifásicos de fluencia (creep) y de stress-relajación

El mecanismo físico dominante que afecta a las propiedades viscoelásticas cronodependientes del cartílago es el roce friccional debido al flujo de fluido intersticial a través de la matriz sólida poroso-permeable. El creep compresivo transitorio o respuesta a fluencia del cartílago articular y los comportamientos de stress-relajación son propiedades tisulares dependientes del flujo, y son descritas empleando la teoría bifásica.

a) Experimentos de creep en compresión confinada

Los comportamientos de creep y de stress-relajación del cartílago resultan del balance de cargas compartidas por la fuerza friccional ejercida por el flujo de fluido intersticial, y por la matriz sólida. Incluso para pequeñas velocidades de flujo, las fuerzas friccionales resultantes son muy altas. Por ello, las fuerzas de rozamiento o arrastre asociadas al flujo de líquido intersticial parecen constituir el mecanismo más importante en el soporte de cargas por el cartílago articular.

El comportamiento de creep compresivo del cartílago articular ha sido estudiado mediante experimentos de compresión confinada^{12,144,241,243,292}. En estos experimentos se somete un cilindro de cartílago a una compresión contra un filtro rígido poro-permeable en condiciones de presión atmosférica, permitiéndose libre exudación de fluido a partir del tejido. La carga se aplica súbita y constantemente de forma que la exudación de líquido a partir del tejido comienza inmediatamente. La carga se mantiene aplicada durante toda la duración del experimento. A medida que el líquido escapa del tejido se produce el fenómeno de deformación por creep compresivo. El grado de creep es controlado por la exudación de líquido, y por lo tanto, por la permeabilidad del tejido. Al aplicar una carga al material de forma instantánea y constante, la deformación a

compresión aumenta de forma continua hasta que se alcanza una meseta o valor asintótico (Fig. 8). El fluido intersticial se ve exprimido a una velocidad elevada, de forma controlada por la permeabilidad instantánea del tejido, y finalmente se alcanza una deformación de equilibrio y no se produce ya más exudación de fluido.

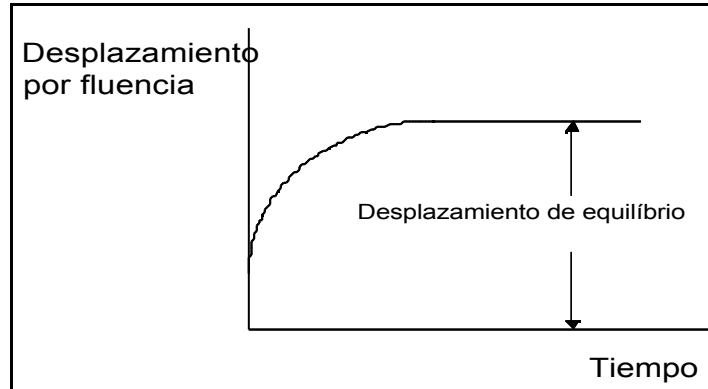


Figura 11: Desplazamiento por fluencia (creep) de la superficie del cartílago articular a medida que se produce exudación de fluidos.

En experimentos de compresión confinada, la deformación de la matriz y el movimiento del líquido ocurren sólo en una dirección axial. Si se aplica la formulación lineal bifásica para el cartílago²⁴¹, el principio de conservación de masas origina una relación explícita entre la velocidad de exudación de líquido $v^f(z, t)$ y la velocidad de creep líquido $v^s(z, t)$ que viene dada por la ecuación:

$$v^s(0, t) = -v^f(0, t)$$

donde $z = 0$ define la posición de la superficie articular. El signo negativo indica compresión de la matriz sólida que da lugar a la exudación de líquido. A partir de esta expresión se obtiene que el creep alcanza el equilibrio cuando cesa la exudación de líquido. Por lo tanto, en el momento de equilibrio la carga aplicada es totalmente soportada por la matriz sólida. De acuerdo con la ecuación constitutiva de la teoría bifásica, la carga total o stress T que actúa sobre el tejido viene dada por la expresión

$$T = \sigma + f$$

siendo σ la carga que actúa sobre la matriz sólida elástica de colágeno-proteoglicanos y f la carga que actúa en el líquido intersticial.

La fuerza de arrastre friccional viene determinada por la ecuación:

$$f = K (v^s - v^f)$$

Empleando estos conceptos fundamentales, Mow y colaboradores describieron los comportamientos de carga-relajación y de creep²⁴¹.

Para el creep, la formulación analítica para el desplazamiento de la superficie $u(0,t)$ en la dirección axial es la siguiente:

$$u(0,t) / h = (F_0 / H_A) \{ 1 - 2 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\exp[-(n + 1/2)^2 \pi^2 H_A kt/h^2]}{(n+1/2)^2 \pi^2} \}$$

Donde h es el grosor del espécimen, F_0 es la carga compresiva aplicada y H_A es el módulo agregado. Según esta ecuación, en un tiempo $t = 0$, el desplazamiento de la superficie $u(0,0)$ es igual a 0. Por lo tanto, no existe deslizamiento instantáneo de la superficie del cartílago bajo condiciones de compresión confinada. Físicamente, esto ocurre porque el flujo de fluido a través del intersticio no puede ocurrir instantáneamente debido al arrastre friccional. A medida que el tiempo aumenta el cartílago alcanza una situación de deformación de equilibrio.

Los experimentos de stress-relajación compresivos se realizan mediante el mismo montaje que los de creep uniaxial confinado. En estos experimentos se impone una función de desplazamiento $u(0,t)$ a la superficie del espécimen a través del filtro rígido poro-permeable. Durante la fase de rampa (fig. 9), el tejido es comprimido de forma continua. Aparece exudación de líquido a través de la superficie. En esta fase, debido a las elevadas fuerzas de arrastre friccional, se necesitan grandes fuerzas para comprimir el tejido. Durante la fase de relajación, la deformación compresiva se mantiene constante, y por lo tanto, no existe exudación de líquido. La fuerza compresiva en la superficie decae con el tiempo a medida que la matriz se compacta hasta alcanzar un estado de equilibrio.

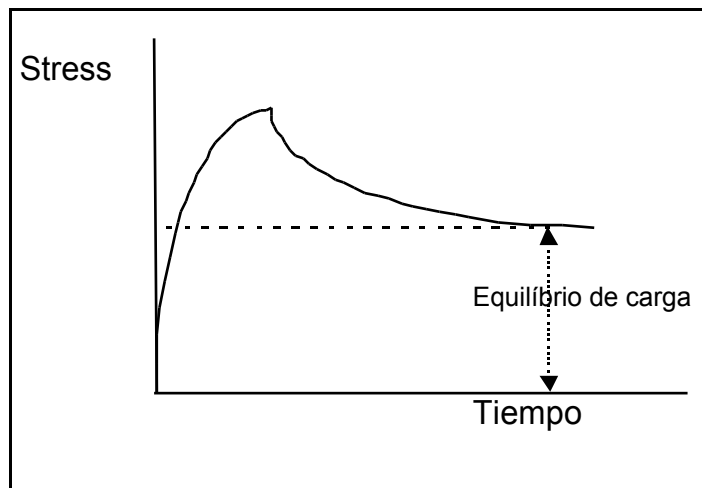


Figura 12: Respuesta de stress durante la fase de compresión en un experimento de stress-relajación.

Durante los procesos de creep y de stress-relajación se desarrolla una deformación compresiva no homogénea en la matriz sólida en la que la superficie del tejido experimenta la mayor compactación. Este hecho tiene tres implicaciones importantes: a) la permeabilidad en la superficie se reduce significativamente debido al efecto de la permeabilidad dependiente de la

deformación, b) la fuerza de arrastre friccional debida a la exudación de líquido es mayor en la superficie del tejido, y c) la deformación nominal obtenida en un experimento no da información exacta de las deformaciones compresivas desarrolladas en el interior del tejido. A medida que las zonas compactadas se aproximan a la profundidad del tejido los procesos de creep y de stress-relajación cesan obteniéndose un estado de equilibrio.

b) Experimentos de creep por indentación

El experimento de indentación es el método más empleado para el estudio de las propiedades mecánicas del cartílago articular^{6,56,80,139,141,148,168,170,171,246,280,281,333,334}. En estos experimentos, el tejido es comprimido por un indentador rígido circular de radio r . Las ventajas de este tipo de prueba sobre los experimentos tensiles y de compresión confinada son: a) no requiere preparación específica del espécimen, b) se realiza un análisis de las propiedades mecánicas del cartílago in situ, es decir, sobre el hueso, en condiciones que se asemejan a las fisiológicas y c) permite analizar la variación de las propiedades del cartílago en los distintos puntos de la superficie articular^{13,141,170,171} sin afectar la ultraestructura del tejido.

La formulación matemática para el modelo de experimentación por indentación es muy compleja debido a las deformaciones multidimensionales que aparecen en la configuración cartílago sobre hueso y a la naturaleza bifásica del tejido^{205,246}. Debido a ello, varios autores han desarrollado modelos elásticos para analizar los datos experimentales sin necesidad de tener en cuenta el movimiento del fluido intersticial en el tejido^{136,139,170,333,334}. Como los modelos elásticos no pueden predecir la conducta cronodependiente del cartílago, no pueden describir, del mismo modo, los comportamientos de creep y stress-relajación de éste. Varios autores han introducido el empleo del módulo elástico determinado en un tiempo específico^{170,171}.

Tumefacción del cartílago articular

Mecanismo de tumefacción: Cambio de hidratación y dimensiones

La tumefacción se define como la capacidad de un material para ganar o perder peso cuando se sumerge en una solución. Este aumento de volumen ocurre como consecuencia de la naturaleza física o química del material. En el cartílago, los agregados de proteoglicanos son inmovilizados y retenidos en la red de colágeno. Contienen un gran número de grupos cargados negativamente (SO_3^- y COO^-) a lo largo de las cadenas de glucosamínoglicanos. Estos grupos están espaciados de 10 a 15 Å. La densidad de estas cargas se denomina densidad de carga fija. Para el cartílago normal, la densidad de carga fija oscila entre 0.04 y 0.18 mEq/g de peso húmedo a pH fisiológico^{212,213,215}. Cada carga negativa requiere un anión en su proximidad para mantener la neutralidad eléctrica. Por lo tanto, la concentración iónica total dentro del tejido es mucho mayor que la concentración iónica en la solución externa. Este desbalance iónico da lugar a la aparición de una presión en el líquido intersticial que es mayor que la presión ambiental en el líquido externo. Esta es conocida como la presión osmótica de Donnan () y es

una de las causas de la tumefacción del cartílago articular. El grado de aumento de volumen está limitado por la tensión generada en la matriz sólida para resistir su expansión. Debido a que los grupos con cargas de la matriz sólida de colágeno-proteoglicanos están muy cercanos entre sí, las fuerzas de repulsión eléctrica generan una fuerza de expansión química T_c que también causa aumento de volumen. Por lo tanto, en el equilibrio, la presión total de aumento de volumen en el cartílago viene dada por:

$$P_s = \quad + T_c$$

Cuando el cartílago está bañado en una solución hipertónica, la presión de Donnan disminuye, haciendo que el tejido se contraiga y pierda agua. Por el contrario, cuando la solución externa es hipotónica, el tejido se hincha y gana agua^{77,78,244,251}.

Para el cartílago normal en solución salina fisiológica se ha calculado que la presión total de aumento de volumen P_s varía entre 0.1 y 0.25 MPa y se estima que la presión osmótica de Donnan contribuye hasta en el 50% de ella. La contribución de la presión total de aumento de volumen al soporte de cargas depende de la cuantía de la carga aplicada. Para cargas ligeras, puede contribuir significativamente, pero para tejidos con cargas elevadas y dinámicas en las que domina la presurización del líquido intersticial la contribución es poco valorable. Maroudas y cols.^{211,212,213,214} fueron los primeros en proporcionar datos significativos de los cambios en la hidratación tisular y en la concentración iónica intersticial provocados por los cambios en la solución externa mediante métodos basados en el peso del espécimen. Más tarde, Myers y cols.²⁵¹ midieron la tendencia del cartílago a variar sus dimensiones con los cambios en la solución externa. Los resultados de estos estudios dimensionales de tumefacción mostraron que la tumefacción del cartílago es anisotrópica y no homogénea y que la contracción ión-inducida en el cartílago varía linealmente con la concentración iónica en la solución externa. Este resultado es descrito por la relación:

$$s = - \quad c C^*$$

donde $\quad c$ es el coeficiente de contracción química, s es la contracción ión-inducida y c^* representa la concentración iónica del líquido externo.

Equilibrio de Donnan, distribución iónica y presión osmótica

Cuando un tejido se sumerge en agua desionizada, la concentración total de cationes interna (c^F) es igual a la densidad de carga fija. Si el tejido se baña en una solución externa con una concentración iónica c^* , la concentración iónica total interna es determinada por la ecuación de equilibrio iónico de Donnan:

$$c(c + c^F) = (c^*)^2$$

Esta ecuación fue desarrollada por Donnan⁷¹ en 1924 y rige a concentración iónica en una solución polielectrolítica ideal, si bien ha sido ampliamente empleada para el cartílago articular.

Teoría trifásica de tumefacción

Se ha desarrollado una teoría trifásica para explicar los efectos de tumefacción ión-inducida y de deformación bifásica^{3,186,187}. Esta teoría se basa en comprimir una fase iónica miscible con dos fases inmiscibles, una sólida y otra líquida, y mediante ella se describen: a) todos los efectos viscoelásticos, b) las distribuciones iónicas de equilibrio de Donnan, c) el efecto de tumefacción dimensional, d) la presión osmótica de Donnan y e) la cinética de la tumefacción.

Los estudios experimentales se realizan bajo compresión confinada, compresión no confinada o en condiciones libres (sin carga y sin confinamiento). Bajo condiciones de compresión confinada, la teoría trifásica predice que el stress axial total T tiene tres componentes:

$$T = s + c + p^s$$

donde s es el stress en la matriz sólida elástica debido a la compresión uniaxial realizada, c es el stress debido a la expansión química c_s resultante de la repulsión eléctrica entre cargas que depende de c^F y c , y p^s es la presión osmótica de Donnan.

A partir de los datos conocidos de módulo agregado ($H_A = 1.0$ MPa), datos de expansión química ($c^F = 0.1$ y $F = 1.0$) y asumiendo una solución externa de cloruro sódico con una concentración iónica de 0.15 M, la respuesta de equilibrio del cartílago frente a cargas compresivas crecientes es la siguiente:

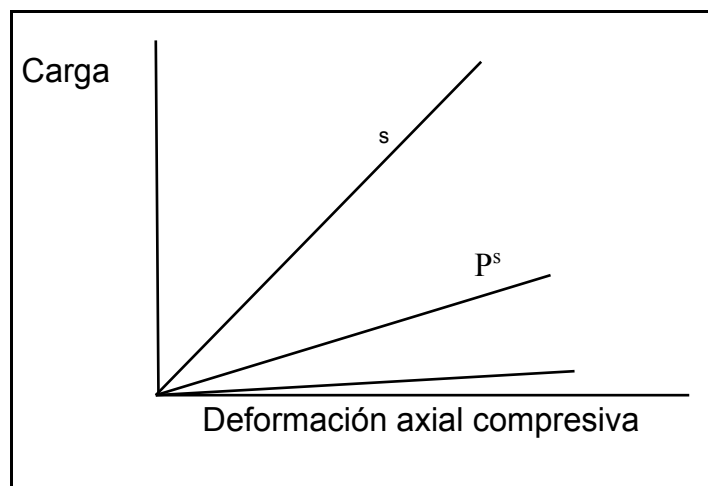


Figura 13: Curvas de carga-deformación, presión total de tumefacción y presión osmótica de Donnan en un experimento trifásico.

La presión total de tumefacción viene definida por:

$$P_s = \sigma +$$

La contribución de los tres mecanismos a la rigidez del cartílago (pendiente de la curva) puede ser calculada a partir de los resultados de esta relación carga-deformación, obteniéndose que la mayor parte de la rigidez a compresión se deriva de la matriz sólida elástica. La presión osmótica de Donnan y el stress debido a la expansión química contribuyen en proporciones aproximadamente iguales a la rigidez total, pero de una forma mucho menos significativa.

Propiedades compresivas a corto plazo del cartílago articular

Los proteoglicanos generan una presión de tumefacción que introduce agua en el cartílago hasta que las fuerzas tensiles en las fibrillas de colágeno compensan esta presión²¹⁵. Si una fuerza compresiva es aplicada de repente a la superficie del cartílago se produce un rápido cambio de forma en éste a volumen constante. La presión hidrostática del agua en la matriz cartilaginosa aumenta causando un flujo de líquido hasta que se alcanza un nuevo equilibrio cuando la fuerza aplicada es contrarrestada por la nueva presión de tumefacción y las nuevas fuerzas tensiles en las fibras de colágeno. La deformación a volumen constante representa las propiedades elásticas del tejido, mientras que la deformación resultante del flujo de líquido representa el comportamiento viscoso. Es imposible separar estas dos fases a partir de la respuesta obtenida en un experimento de compresión simple, porque la respuesta elástica ocurre rápidamente y es difícil determinar con aceptable exactitud el punto en el que comienza el flujo líquido.

El cartílago articular está sujeto principalmente a fuerzas de compresión que son aplicadas rápida y repetitivamente. La respuesta del cartílago a la carga dinámica depende de las propiedades viscoelásticas a corto plazo o inmediatas y es, por tanto, importante determinar dichas propiedades.

Las investigaciones sobre las propiedades del cartílago a compresión han empleado condiciones estáticas^{12,136,170,171} u oscilaciones dinámicas forzadas^{99,354}. En estos estudios, la respuesta a corto plazo del tejido fue determinada en parte por las características dinámicas del aparato empleado. Esta limitación fue reconocida por Woo³⁸¹ al hallar que la rigidez elástica del cartílago articular continuaba aumentando frente a tasas de carga muy altas, siendo limitada su medida en última instancia por la respuesta del equipo de medida.

Los trabajos de Woo³⁸¹ y de Coletti⁵⁶ mostraron que al aplicar una carga a compresión de forma rápida, el cartílago mostraba una respuesta oscilatoria transitoria que decaía hacia un creep de equilibrio tras un período de tiempo menor de un segundo. Esta observación sugirió a Bader y Kempson que la respuesta inicial oscilatoria transitoria del cartílago podría ser empleada para separar la rigidez elástica de la amortiguación viscosa en el tejido. Para analizar la respuesta transitoria asumieron que las propiedades viscoelásticas a corto plazo del cartílago articular podrían ser representadas mediante un modelo en el que las fuerzas elásticas fueran linealmente proporcionales a la deformación compresiva y las fuerzas viscosas fueran linealmente proporcionales a la relación de deformación compresiva, permitiendo determinar separa-

damente los elementos elásticos y viscosos de la respuesta del tejido. De este modo, diseñaron un experimento¹⁵ en el cual, mediante el empleo de un sistema de compresión uniaxial, obtuvieron los coeficientes de rigidez elástica y de amortiguación viscosa del cartílago articular humano.

En resumen, el cartílago articular es un tejido blando hidratado especializado que posee una composición bioquímica, conformación molecular y ultraestructura específicas. Sus propiedades biomecánicas dependen de su composición bioquímica y de su arquitectura, exhibiendo propiedades mecánicas bifásicas siendo la fuerza de arrastre friccional debida al flujo de fluido intersticial el factor dominante que controla el creep viscoelástico compresivo y las conductas de stress-relajación. El módulo agregado y la permeabilidad del cartílago articular normal son del orden de 1.0 MPa y $1 \text{ a } 10 \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{Ns}$ respectivamente. Existen variaciones significativas de estas propiedades materiales dependiendo de la articulación y de la localización del tejido dentro de cada articulación, así como en dependencia de la especie. Estas diferencias tienen importantes implicaciones en la forma en la que las cargas se soportan por el cartílago. La permeabilidad es dependiente de la deformación, disminuyendo con la deformación por compresión. Este efecto permite restringir la salida de líquido del tejido cuando hay compresión prolongada.

El cartílago tiene propiedades anisotrópicas y no homogéneas. Las propiedades tensiles intrínsecas de la matriz sólida de colágeno-proteoglicanos son no lineales y las propiedades a cizallamiento son viscoelásticas. La magnitud del módulo de cizallamiento es de 1.0 MPa. La disipación viscoelástica en cizallamiento es baja, siendo el ángulo de fase de aproximadamente 15° . Estas propiedades viscoelásticas a cizallamiento parecen ser de escasa significación a no ser que la permeabilidad de la matriz sea alta y los efectos de las fuerzas de arrastre friccional sean mínimos. El índice de Poisson de la matriz sólida del cartílago puede variar entre 0 y 0.4.

La presión de equilibrio de tumefacción de Donnan se debe a la diferencia entre la concentración iónica total en el intersticio y la concentración iónica en la solución externa. La concentración iónica en el intersticio depende de la densidad de carga fija de los grupos cargados negativamente en los proteoglicanos y de la concentración iónica externa. La presión total de tumefacción ejercida por la expansión química y por la presión osmótica de Donnan contribuye a la rigidez total del cartílago articular, a pesar de que esta contribución es pequeña en comparación con la del módulo agregado compresivo de la matriz sólida.

Las propiedades compresivas a corto plazo del cartílago articular permiten caracterizar el comportamiento viscoelástico de éste a partir del análisis de la respuesta oscilatoria transitoria frente a la aplicación súbita de una carga a compresión.

Respuesta del cartílago articular frente a agresiones mecánicas

Existen diversos mecanismos capaces de provocar una alteración de las propiedades físico-químicas y por lo tanto mecánicas del cartílago. Todos ellos pueden originar una modificación en la respuesta del cartílago a las sollicitaciones mecánicas. La respuesta del tejido condral frente a las lesiones de carácter físico es variable en dependencia del mecanismo de actuación de éstas ^{33,48,49,89,110,113,133,160,321,348}

Inmovilización - compresión

Cuando se inmoviliza una articulación o se la somete a una presión constante, se produce un deterioro del cartílago articular dependiente de la alteración del paso de nutrientes y electrolitos a través del mismo originada por la afectación de su respuesta viscoelástica. Este deterioro se produce en tres fases:

- Fase I: Necrosis superficial.

Se traduce por una coloración amarillenta del cartílago, que se torna blando. Los condrocitos alteran su forma y se agrupan en nidos.

- Fase II:

Hay una pérdida del espesor del cartílago, fundamentalmente de la capa superficial.

- Fase III:

Existe una pérdida completa del grosor, llegando a exponerse el hueso subcondral.

En 1871, Menzel²²⁴ realizó un experimento de inmovilización articular para estudiar su repercusión sobre el tejido condral. Siguiendo esta línea, otros autores^{60,82,123,309,346,355} han empleado diferentes procedimientos de inmovilización o compresión, mediante yesos o fijadores externos, y han observado el grado de deterioro del cartílago articular así como la localización de éste y la aparición de adherencias intraarticulares. La afectación del cartílago cuando se sometía a compresión mantenida era mayor en las zonas de aplicación de la fuerza y menor en las zonas libres. En los experimentos de inmovilización sin embargo, las zonas de contacto articular presentaban un menor deterioro que las zonas libres. Evans⁸⁸ realizó un estudio en ratas a las que sometió primero a un periodo de inmovilización seguido de una fase de movilización, observando la reversibilidad de las lesiones cartilaginosas cuando el periodo de inmovilización había sido inferior a treinta días.

El estudio de la ultraestructura del cartílago articular sometido a inmovilización fue realizado por Roy³⁰⁴ en 1970. En las zonas libres de contacto observó que los cambios más significativos se producían en las capas superficial y media, y que su inicio tenía lugar alrededor del décimo día de inmovilización. Finterbush⁹⁷ realizó posteriormente un estudio análogo mediante microscopía óptica y electrónica de transmisión, observando los cambios prematuros producidos por la inmovilización.

Troyer³⁵⁶, complementó los estudios histológicos previos mediante un estudio histoquímico de los cambios producidos en el cartílago articular de conejos después de un periodo de uno a seis días de inmovilización con la rodilla en extensión.

Ohlsen²⁷⁵ investigó el efecto de la administración intraarticular previa de ácido hialurónico en rodillas de conejo sometidas a inmovilización. El estudio histológico confirmó el deterioro del cartílago articular después de doce semanas de inmovilización (formación de nidos de condrocitos, aspecto redondeado de éstos en la capa superficial y disminución de grosor del cartílago). Tras comparar el cartílago de rodillas inmovilizadas y libres, concluyó que la administración de esta sustancia se muestra ineficaz en la prevención del proceso degenerativo y, por analogía, de los cambios observados en la artrosis.

A partir de los resultados obtenidos en estos estudios, se puede afirmar que la inmovilización origina cambios degenerativos en las zonas libres de contacto articular, mientras que la compresión mantenida los provoca predominantemente en las zonas de mayor contacto.

Impactos repetidos

La aparición de dolores articulares después de traumatismos directos sobre las articulaciones es motivo habitual de consulta por parte de los pacientes. La ausencia de fractura visible en el estudio radiológico ha menospreciado en muchos casos la búsqueda de un mecanismo fisiopatológico que explique esta problemática. Ficat^{94,95} ha sido uno de los precursores en relacionar el traumatismo por impacto articular con la aparición ulterior de un proceso degenerativo.

El efecto de impactos controlados sobre el cartílago de la rodilla de cadáveres fue analizado por Repo²⁹⁹ en 1977 empleando un dispositivo semejante a una guillotina que permitía regular la velocidad e intensidad del impacto. Los condrocitos fueron marcados con prolina tritiada para estudio autorradiográfico, microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido. Cuando los impactos eran del 10% en tensión, los condrocitos no presentaban lesiones, mientras que cuando eran del 40% se producía muerte celular y alteración de la estructura del colágeno.

Donohue⁷² realizó una experiencia análoga en rodillas de perro adulto. Seleccionó un peso inferior al determinado para ocasionar fracturas para provocar una contusión del cartílago y objetivó en la capa calcificada un incremento de células clonadas e invasión vascular. El estudio ultraestructural reveló la pérdida de la matriz territorial y, con la tinción de rojo rutenio, observó una disminución del 40% de los proteoglicanos y fibras de colágeno en la matriz interterritorial. En el análisis bioquímico apreció un aumento de agua y de ácido hexurónico hacia la segunda semana.

Basándose en la teoría de P. Ficat sobre la artrosis postcontusiva, C. Ficat⁹³, Gedeon¹⁰⁶, y Grijalvo¹¹⁷ emplearon un peso variable que dejaban caer desde una altura también variable para golpear el cartílago de las rodillas de conejo. En el primer experimento, con un periodo de estudio máximo de un mes, se observó la afectación de la capa superficial (C1) que presentaba un aspecto inicialmente necrótico y degenerativo para volverse secundariamente proliferativo. En las otras dos experiencias, con un período más prolongado de seis meses, las fa-

ses de degeneración fueron similares, pero a partir del tercer mes aparecían grupos de condrocitos encapsulados en las capas media superior y media inferior (C2 y C3) que indicaban una evolución hacia la condroesclerosis.

El efecto repetitivo del traumatismo sobre el cartílago articular ha sido analizado por diferentes autores. Radin²⁹³ sometió las rodillas de conejo a impulsos repetidos de carga durante periodos determinados (1.5 veces el peso del conejo, 40 veces por minuto, 20 a 40 minutos al día durante 7 a 20 días). Empleó a su vez impulsos atenuados e impulsos interrumpidos y atenuados. En la primera semana objetivó un incremento de la rigidez del hueso del 20%, una disminución de hexosamina y una menor incorporación de timidina tritiada y de $S_{35}O_4$, hechos sugestivos de un proceso degenerativo precoz del cartílago. Cuando los impulsos eran interrumpidos y atenuados, observó la capacidad del cartílago de volver a la normalidad.

Dekel⁶⁵ sometió las rodillas de conejo a la acción simultánea de cargas longitudinales (hidrostáticas) y de cizallamiento durante dos semanas provocando una degeneración celular con formación de acúmulos condrocíticos, fibrilación superficial y penetración de vasos desde el hueso subcondral. Donohue⁷³ sometió el cartílago articular a un impacto diario, hasta un máximo de 21 días, en rodillas de perro permitiendo después el ejercicio libre de éstos durante una hora en un carrusel. Los animales fueron marcados con fluorocromo observándose cambios a modo de fractura-impactación en la capa calcificada y la invasión vascular de ésta. Concluyó de este estudio que el ejercicio puede ser beneficioso en la prevención de los cambios producidos por contusión.

En 1992, Tomatsu³⁵² provocó experimentalmente fracturas en el cóndilo externo de la rodilla del cerdo. Los cóndilos fueron resecados, congelados y descongelados de nuevo para someterlo a fuerzas de cizallamiento tangenciales a su superficie o a fuerzas de compresión. Según el grado o velocidad de aplicación de la fuerza obtuvo lesiones abiertas o cerradas y con variable afectación del cartílago y hueso subcondral.

Por tanto, se puede afirmar que los traumatismos por impacto, simple o repetido, son capaces de producir, cuando la fuerza es suficiente, una degeneración del cartílago articular que puede llegar hasta la capa calcificada y el hueso subcondral al igual que se observa en la artrosis, si bien el movimiento precoz puede tener un efecto reparador.

Lesiones por penetración

Lesiones por penetración superficial

Son aquellas que afectan solo al cartílago, sin llegar al hueso subcondral.

De manera experimental, se han empleado tres procedimientos para producir lesiones superficiales: escarificación, afeitado y defectos superficiales.

a) Escarificación

Consiste en la realización de múltiples cortes en la superficie de cartílago sin penetrar la unión osteocondral. Las primeras experiencias de este tipo fueron realizadas por Meachim²²¹ en 1963 y Simmons³²⁷ en 1965. El objetivo del primero era reproducir experimentalmente las lesiones que aparecen en la artrosis, mientras que el segundo estudió el efecto terapéutico del salicilato sódico sobre estas lesiones.

En el trabajo de Meachim, las lesiones producidas en la rótula y surco intercondíleo eran las habitualmente observadas en procesos incipientes de artrosis, con disminución de la matriz interterritorial y fibrilación superficial, incremento de la síntesis de proteoglicanos por los condrocitos y aparición de acúmulos de ellos en las zonas profundas. En ningún momento (1 a 34 semanas) las lesiones sobrepasaron el área escarificada y no se manifestaron aspectos propios de la artrosis avanzada.

Ghadially¹⁰⁸, en una experiencia similar, realiza un corte en el cóndilo interno. En unos casos seguía la dirección principal de las fibras de colágeno, mientras que en otros las cortaba transversalmente. En ambos casos, el estudio ultraestructural no mostró signos de reparación, con persistencia del surco lesional en el cartílago y sin signos degenerativos evidentes en el cartílago vecino.

La síntesis de glucosamínglicos y colágeno por parte de los condrocitos pudo ser determinada mediante la incorporación de sulfato radiactivo y de prolina tritiada. Estas técnicas permitieron a Repo²⁹⁹ y Meachim²²² determinar las características del tejido de reparación después de lacerar y afeitar el cartílago. Si bien se apreció un aumento en la síntesis de ambos, no fue considerado como contribuyente a un proceso de reparación.

Thompson³⁴⁷ realizó la misma experiencia en rodillas de perro, sometiendo el cartílago de la rótula y del surco patelar a estudio histológico, bioquímico y enzimático, y observó en la rótula que las lesiones centrales no curaban, a diferencia de las lesiones periféricas.

Cheung⁵¹ practicó laceraciones superficiales en el cartílago femoral de conejos y observó mediante estudio histológico y bioquímico la incapacidad por parte del condrocito de sintetizar suficiente matriz para poder reparar la lesión transcurridas ocho semanas de la misma. La incubación in vitro del cartílago durante 48 horas sólo detectó colágeno de tipo II.

b) Afeitado

El término "afeitado del cartílago articular" se emplea de forma habitual en la técnica artroscópica de escisión mediante fresa motorizada de lesiones cartilaginosas propias de la condromalacia.

Schmid³²², en 1987, observó mediante microscopía electrónica el cartílago articular de pacientes que habían sido sometidos a artroscopia para el tratamiento de síndromes dolorosos anteriores de rodilla y en los que se había constatado la existencia de una condromalacia. Los datos obtenidos reflejaron un agravamiento de la lesión con ausencia de reparación del tejido condral y un aumento de la fibrilación y necrosis celular.

En 1991, Kim¹⁷³ realizó un afeitado de 3 mm del cartílago de la rótula de conejos adolescentes. Después, un grupo fue sometido a movilización libre intermitente y otro a movilización continua pasiva inicial seguida de movilización libre intermitente. El estudio histológico e histoquímico, realizado a las cuatro y doce semanas, no reveló diferencias significativas entre ambos grupos, por cuanto no existían evidencias de reparación en ninguno de ellos. El hueso subyacente mostró signos de deterioro.

c) Defectos superficiales

La creación de defectos superficiales en el cartílago articular de animales de experimentación ha sido realizada por diversos investigadores^{18,19,36,38,68,108,151,206,207} observando una ausencia de capacidad reparadora por parte de las células cartilaginosas, independientemente de la edad o grado de maduración del animal.

La localización del defecto ha sido variable en estos estudios:

Bennett^{18,19} realizó los defectos en zona de carga condílea y en el surco intercondíleo (zona de fricción) de perros, observando una mayor evidencia de reparación en los márgenes de los defectos condíleos que en el área central de los practicados en el surco intercondíleo, atribuyendo este hecho al efecto inhibitorio de la fricción rotuliana. Del mismo modo, objetivó una mayor actividad celular en las capas profundas que en las superficiales.

Calandruccio³⁶ creó los mismos defectos en perros observando escasas diferencias con respecto a los defectos que llegaban a la profundidad. Destacó la ausencia de tejido de reparación procedente de la profundidad y la no interferencia con el tejido proliferativo de la capa superficial del cartílago articular adyacente.

Mankin^{206,207} y DePalma⁶⁸ realizaron defectos en las mismas zonas y, en el estudio histológico y autorradiográfico con timidina tritiada, no evidenciaron signos reparativos.

Carlson³⁸ realizó los defectos en el cartílago rotuliano de conejos y observó signos de reparación en el 67% de los casos. Objetivó la aparición de condromas compuestos por acúmulos celulares, más frecuentes en la periferia del defecto que en el centro del mismo. El incremento de sulfuro radiactivo en el cartílago intervenido fue interpretado como un signo de aumento de la actividad celular y se consideró que los condrocitos inmaduros presentes no derivaban de la médula ósea subcondral.

Ghadially¹⁰⁹ realizó defectos de 2 mm de diámetro en zona de carga de cóndilos de conejo según técnica de afeitado. En el estudio histológico y con microscopía electrónica no observó signos de reparación transcurridos dos años. La ausencia de fisuración y fibrilación hizo pensar que el proceso degenerativo no progresaba en la vecindad, a diferencia de los procesos artrósicos.

Hunziker¹⁵¹, realizó defectos de espesor parcial en surco patelar y cóndilo medial de rodillas de conejo y de cerdos del Yucatán empleando condroitinasa ABC y tripsina para eliminar los proteoglicanos bajo la hipótesis de que serían éstos los que inhibirían la adhesión de células mesenquimales. Al añadir después sobre el defecto un coágulo de fibrina y factor de creci-

miento TGF 1 observó relleno completo del defecto por células mesenquimales provenientes de la sinovial que daban lugar, sin embargo, a tejido fibroso o fibrocartilaginoso sin obtener en ningún caso cartílago hialino.

Penetración profunda (osteocondral)

Cuando se realizan defectos profundos, que afectan al hueso subcondral, existe una total unanimidad entre los autores acerca de la aparición de procesos reparadores. Estos procesos, cuyo objetivo es el relleno del defecto por un nuevo tejido de reparación, presentan en fases iniciales un potencial regenerador condral, pero con el transcurso del tiempo sufre un deterioro progresivo y acaba por transformarse en tejido fibrocartilaginoso o fibroso. Parecen mantenerse, por lo tanto, los postulados de Hunter¹⁵⁰ que enunciaban la incapacidad del cartílago para obtener una restauración de la superficie articular.

Varias han sido las cuestiones planteadas por los investigadores: mecanismo y naturaleza del tejido de reparación, localización del defecto, efecto de la movilización y sus diferentes procedimientos, y actuación de la matriz ósea.

a) Mecanismo de reparación

Parece ser admitido por todos los autores, y tiene lugar a partir de la profundidad del defecto, es decir, del hueso subcondral. La creación del defecto lesionando el hueso subcondral actúa de manera semejante a la producción de una fractura. En los primeros días se halla un hematoma parcialmente organizado producido por la rotura de vasos que progresivamente se transforma en un coágulo rico en fibrina que engloba hematíes, leucocitos y elementos medulares. Con el crecimiento de capilares procedentes del lecho vascular, el coágulo se transforma en un tejido de reparación de carácter fibroblástico bien vascularizado. La metaplasia progresiva de este tejido de granulación hace que se torne cada vez más celular y menos vascular. La formación de hueso en la profundidad del defecto es un proceso activo que, de manera usual, queda limitado a los márgenes originales de separación entre la capa calcificada y el hueso subcondral. La interrupción del crecimiento óseo desde la profundidad puede obedecer a la menor presencia de vasos y a la acción inhibitoria del líquido sinovial articular. La ausencia o presencia de capilares condicionará que las células precursoras se diferencien en condroblastos o en osteoblastos¹²⁵.

En 1922 Fisher⁹⁸, tras realizar pequeños defectos en el cartílago femoral de rodillas de conejo, observó la proliferación de los márgenes del cartílago periférico al defecto y consideró que era debido a un mecanismo compensador del cartílago en la zona marginal.

Al intentar provocar artrosis experimentalmente mediante la creación de defectos en el surco intercondíleo de rodillas de conejo adulto, Key¹⁷² observó la aparición de tres procesos: 1.- reparación del defecto mediante formación de cartílago, 2.- reparación por tejido conectivo desorganizado, y 3.- reparación incompleta con presencia de tejido óseo en la superficie. En todos

estos procesos se apreciaba un incremento en la vascularización de la médula ósea, afirmando desconocer si este fenómeno era debido a la pérdida del cartílago o bien a los cambios intrínsecos del hueso subcondral. Debido a la muerte de los condrocitos en la superficie y a la proliferación vascular en la profundidad, Key comparó el fenómeno de reparación de estos defectos osteocondrales con el de las fracturas. Landells¹⁸⁸ observó en un estudio de cartílago humano que había sufrido una fractura la acción destructiva sobre el cartílago del incremento de la vascularización y la repetición de trazos de fractura con despegamiento del cartílago en la zona superior de la capa calcificada, lo que demostró su menor adhesión.

Mitchell²³⁰ realizó experimentalmente fracturas articulares en la rodilla de conejos adultos y comparó el tejido de reparación obtenido con la reducción y síntesis simple de la fractura con aquél resultante de la síntesis a compresión. Observó que la no-compresión daba lugar a un tejido fibrocartilaginoso, mientras que la compresión daba lugar a la formación de cartílago hialino, como resultado de la proliferación de células que emanaban del "tide mark" y tal vez por migración de los condrocitos de superficie.

La Timidina tritiada permite investigar la regeneración tisular, dado que se fija a la célula durante el proceso de síntesis del DNA permitiendo su localización mediante métodos autorradiográficos. Utilizando este método, Mankin^{206,207} y DePalma⁶⁸ analizaron el proceso de reparación concluyendo que tiene su origen en la profundidad del defecto. Mankin comparó la reparación del cartílago con el proceso clásico de reparación de los tejidos, con una fase inicial de necrosis, una intermedia o inflamatoria y una fase final de reparación.

La aparición de las técnicas de análisis bioquímico permitió una cuantificación de los componentes de la matriz cartilaginosa en el tejido de reparación. Akeson², Hjertquist¹⁴⁰, Cheung⁵¹ y Furukawa¹⁰¹ analizaron los porcentajes y tipo de colágeno presente, así como el contenido en glucosamínoglicanos. Todos ellos observaron una disminución del queratán y condroitín sulfatos y un incremento en la síntesis de colágeno tipos I y II. Si bien uno consideraron que el tejido de reparación era fibrocartílago y otros que se trataba de cartílago hialino, esto pudo deberse a los distintos tiempos de sacrificio aplicados.

El estudio ultraestructural de los procesos de reparación (microscopía óptica, electrónica de transmisión y de barrido) fue realizado por Ghadially¹⁰⁹ en 1983. Realizó defectos de 1.5 a 2 mm de diámetro en la zona de carga del cóndilo femoral de rodillas de perro y conejo y observó los cambios reparativos durante períodos largos que llegaban a los dos años. Con la microscopía óptica observó que en los primeros días aparecían células en forma de huso rodeadas de escaso estroma. Hacia las tres semanas aparecían células fusiformes semejantes a fibroblastos y células redondeadas semejantes a condrocitos. En las paredes del defecto aparecían condrocitos muertos o degenerados y ocasionalmente algún nido celular. Posteriormente disminuía la celularidad y se incrementaba la matriz, asemejándose el tejido neoformado al cartílago primitivo.

Mediante microscopía electrónica de transmisión observó cambios celulares en el tejido de reparación con células que, hacia el tercer mes, semejaban condrocitos y en el sexto mes presentaban una morfología idéntica a éstos. La matriz extracelular presentaba un proceso evolu-

tivo similar pero no homogéneo, ya que persistían áreas en el defecto con superficie irregular y marcada hipocelularidad. En el cartílago adyacente al lugar de reparación aparecían fenómenos regresivos que incluían muerte celular, formación de nidos de condrocitos y aparición de acúmulos lipídicos matriciales.

La microscopía electrónica de barrido mostraba la aparición de un proceso de reparación a partir de los bordes del defecto y proliferación tisular a partir de la profundidad de éste en un proceso inducido por el movimiento articular y la aplicación de cargas.

La participación del cartílago articular adyacente en la reparación también fue puesta de manifiesto por Calandruccio³⁶, si bien este autor consideraba que la mayor participación en el proceso reparativo se daba a partir de la profundidad del defecto.

b) Naturaleza del tejido de reparación

La naturaleza del tejido de reparación continúa siendo controvertida. El factor tiempo parece ser determinante en los resultados de los diferentes estudios ya que, en dependencia de la fase del proceso reparativo, el tejido resultante presenta unas u otras características. En experimentos realizados a largo plazo (uno o dos años) se observó la aparición de fenómenos degenerativos en el tejido de reparación caracterizados por adelgazamiento de éste y pérdida de las características macroscópicas de su superficie con aparición de fenómenos de fibrilación. Gastaldi¹⁰⁴ realizó un defecto osteocondral de 3 mm de diámetro en el cóndilo interno de rodillas de conejo observando la progresiva transformación del tejido de granulación en un tejido con características hialinas hacia la cuarta semana. Posteriormente se desarrollaba un proceso degenerativo con deterioro progresivo y hacia las 12 semanas las características macroscópicas eran similares a las del cartílago artrósico.

c) Localización del defecto

La localización del defecto no ha sido objeto de estudio específico en los estudios experimentales, no existiendo en la literatura un análisis comparativo de los fenómenos de reparación en áreas de carga, no carga y fricción. Las zonas sobre las que se ha realizado el defecto osteocondral varían según los autores. Bennett¹⁹ realizó defectos superficiales en cóndilos y en surco patelar observando escasa o nula reparación en esta última localización, hecho que atribuyó a la fricción originada por el deslizamiento patelar. De Palma⁶⁸ realizó los defectos en zonas de carga y no carga del cóndilo femoral, no encontrando diferencias significativas entre ambos. Furukawa¹⁰¹ creó defectos en el surco patelar y comparó el tejido de reparación con el cartílago vecino y de áreas de carga y no carga de los cóndilos mediante procedimientos histológicos y bioquímicos. Salter³¹² estudió el efecto de la movilización continua pasiva sobre la reparación de defectos en todas las áreas de la rodilla, pero sin analizar la influencia de la localización sobre el proceso reparativo. Nelson²⁵⁶ empleó papel sensible a la presión (Fuji Prescale film) para el análisis de las presiones de contacto en defectos de 6 mm de diámetro en zonas de

carga condílea en perros observando que los resultados histológicos a un año mostraban signos degenerativos del tejido reparativo, si bien las presiones registradas eran las mismas en las zonas regeneradas y en las áreas de cartílago sano, con independencia del tiempo de seguimiento.

d) Tamaño del defecto

Constituye un factor primordial en el proceso de reparación.

Convery⁵⁷ obtuvo una reparación completa a los tres meses en defectos menores de 3 mm realizados en la rodilla del caballo. Por el contrario, en defectos mayores de 9 mm la reparación era incompleta y presentaba áreas de fibrocartílago, cartílago pobremente diferenciado y tejido fibroso. Buckwalter³², en un experimento realizado en conejos obtuvo reparación en el 50% de ellos y afirmó que los resultados en defectos de 1 mm de diámetro eran mucho mejores que en aquellos de 3 mm. Ambos trabajos demostraron un índice de reparación mayor cuanto menor era el tamaño del defecto. Shapiro³²⁵ obtuvo cartílago hialino o fibrocartílago en todos los casos con defectos de 3 mm en la rodilla de conejos. Jackson¹⁵⁹, sin embargo no observó reparación en ninguno de los defectos de 6 mm realizados en cóndilo interno de cabras.

e) Madurez del espécimen

Los diversos estudios realizados^{19,68,312} no han encontrado una influencia significativa de la edad y grado de madurez del animal de experimentación en el proceso reparativo. Los resultados obtenidos han sido los mismos con independencia de este parámetro.

f) Actuación de la matriz ósea

Su acción inductora sobre el proceso de reparación fue estudiada por Reddi²⁹⁴, que consideró la posibilidad de la presencia en ella de factores de crecimiento y diferenciación ósea y condral, concluyendo que la agresión del hueso subcondral en defectos profundos desencadenaría la liberación de estos factores dando lugar a un proceso reparador con la aparición de tejido fibrocartilaginoso. Este fenómeno no aparecería en las lesiones superficiales, por lo que no se desencadenarían los mecanismos de reparación.

g) Efecto de la movilización

Partiendo de la base de que la inmovilización ejerce una influencia negativa sobre el proceso de reparación así como sobre el cartílago sano, los distintos experimentos han recogido los efectos de los distintos tipos de movilización en los fenómenos reparativos:

- Movilización precoz

Hohl¹⁴² realizó un estudio clínico de 726 fracturas de meseta tibial y estableció una clasificación de las mismas. Las que presentaban escaso o nulo desplazamiento fueron tratadas mediante yeso o tracción durante 3 semanas seguido de movilización activa en una segunda fase. Por otra parte, en un estudio experimental en monos realizó defectos osteocondrales en el surco patelar de ambas rodillas y sometió una de ellas a inmovilización y la otra a movilización libre. Tras el sacrificio observó una reparación mejor con aparición de cartílago hialino en aquellas rodillas que no habían sido inmovilizadas, y sobre todo en aquellas áreas sujetas a mayor fricción y presión durante el movimiento articular. Tras el análisis de los resultados clínicos y experimentales concluyó que la movilización precoz sería un procedimiento beneficioso en el tratamiento postoperatorio de las fracturas de meseta tibial.

En 1986 Gausewitz y Hohl¹⁰⁵ revisaron nuevamente el tratamiento de las fracturas de meseta tibial. En las fracturas tratadas ortopédicamente mediante inmovilización observaron un mantenimiento del arco de movilidad pese a períodos largos de inmovilización de hasta diez semanas. Sin embargo, en aquellas fracturas tratadas quirúrgicamente y con inmovilización postoperatoria mayor de seis semanas aparecía un decremento significativo del rango de movilidad. Concluyeron que en las fracturas tratadas ortopédicamente el tiempo de inmovilización no constituye un factor determinante en el rango de movilidad posterior. En cambio, las fracturas tratadas mediante reducción abierta y osteosíntesis deben ser sometidas a movilización precoz con el fin de obtener una buena movilidad.

- Movilización continua pasiva

Salter³¹³ en su discurso de despedida como presidente de la Sociedad Canadiense de Ortopedia, cuyo título fue "Movimiento versus reposo: ¿Por qué inmovilizar las articulaciones?" hizo un resumen histórico de todos aquellos autores que han defendido la aplicación o no de la movilización. Los efectos deletéreos de la inmovilización condujeron a este autor a la elaboración del concepto de Movilización Continua Pasiva (MCP) en el inicio de la década de los 70. Los modelos experimentales desarrollados han demostrado que la movilización libre proporciona mejores resultados en la reparación de los defectos osteocondrales que la inmovilización. Si la movilización activa intermitente resulta favorable para el cartílago, ¿sería mejor, incluso, la MCP?. A partir de estos planteamientos Salter comenzó el estudio de la influencia de la MCP sobre los mecanismos de reparación. El autor hipotetizó que la MCP de las articulaciones sinoviales tendría los siguientes efectos beneficiosos in vivo: a) favorecimiento de la nutrición y de la actividad metabólica del cartílago normal, b) estimulación de las células pluripotenciales mesenquimales para su diferenciación en cartílago articular y, por lo tanto, de la regeneración del cartílago, y c) aceleración de la reparación tanto del cartílago como de los tejidos periarticulares, tendones y ligamentos. Los modelos experimentales sobre los que realizó sus experiencias incluyeron defectos osteocondrales de espesor completo a corto y a largo plazo (1 año), fracturas intraarticulares, artritis séptica, laceraciones parciales del tendón patelar, cicatri-

zación de heridas quirúrgicas, injertos autólogos de periostio como cuerpos libres intraarticulares, injertos osteoperiosticos en defectos mayores, injertos libres de periostio autólogo recubriendo defectos osteocondrales y aloinjertos de periostio.

Para la aplicación de la MCP diseñó un dispositivo que, mediante motores eléctricos, proporcionaba a la rodilla del conejo un ciclo completo de movilidad articular cada 45 segundos, una frecuencia arbitraria que más tarde mostró ser más efectiva que otras más altas o más bajas. En un primer estudio^{310,312} valoró los efectos de la MCP sobre la reparación de defectos articulares de espesor completo en la rodilla del conejo comparándolos con los resultados de la inmovilización y de la movilización activa intermitente obteniendo una reparación no sólo más rápida sino también más completa con la MCP. Para determinar si el periodo postoperatorio inicial era crítico para los efectos de la MCP, comparó la MCP aplicada durante la primera semana de postoperatorio con la MCP durante 3 semanas³¹¹, observando resultados similares, por lo que concluyó que los efectos beneficiosos de la MCP tendrían lugar ya en la primera semana tras la lesión. Del mismo modo, estudió los efectos a largo plazo de la MCP sobre la reparación de defectos osteocondrales de espesor completo³¹⁴ y determinó que la superioridad de los resultados obtenidos mediante MCP a las tres semanas se mantenía al año, no evidenciándose fenómenos degenerativos en el tejido de reparación.

Empleando injertos de periostio, y conjuntamente con O'Driscoll y Zarnett, realizó cinco estudios fundamentales: el primero²⁶⁰ dirigido a determinar el potencial condrogénico de autoinjertos de periostio colocados intraarticularmente como cuerpos libres bajo el efecto de la MCP; el segundo y el tercero^{261,262} para determinar los efectos de la MCP sobre la reparación de defectos osteocondrales mediante recubrimiento con injertos autólogos de periostio invertido; el cuarto y el quinto^{382,383} para determinar el origen del tejido de reparación a partir de los mismos injertos.

De todos estos trabajos experimentales, concluyó que la MCP es superior a la inmovilización y a la movilización activa intermitente en la estimulación de la regeneración de los tejidos articulares. A partir de estos estudios, diversos autores han empleado la MCP en sus trabajos experimentales^{59,66,147,181,184,250,263,380,381}. Williams³⁸⁰ inyectó quemopapaína en rodillas de conejo observando que la CPM tras dos días de MAI protegía el cartílago de la destrucción incluso al compararlo con el grupo en el que iniciaba la MCP inmediatamente tras intervención.

El mecanismo de acción de la MCP no es bien conocido. Las posibles explicaciones podrían relacionarse con las oscilaciones de la presión hidrostática intraarticular (presión dinámica de fluido), compresión mecánica directa, flujo del fluido, factores nutricionales o fuerzas de cizallamiento. Durante la MCP la presión del líquido sinovial oscila en un rango de 0.6 a 10 Kpa, tal como midió O'Driscoll en 40 rodillas de conejo²⁵⁹. Otros autores han encontrado que las presiones dinámicas de fluido, incluidas aquellas comprendidas en ese rango, favorecen el metabolismo del cartílago^{120,121,122,190,191}, por lo que sería razonable concluir que el efecto de la CPM sería atribuible en parte a los cambios de la presión en el líquido sinovial. El mecanismo por el cual la movilidad articular favorece la condrogénesis es desconocido. Una posibilidad es que la movilidad origine un estímulo mecánico mediante oscilaciones de bajo nivel de la presión hidrostática³²⁰. Las mediciones in vivo han mostrado que las presiones intraarticulares durante

la MCP oscilan sinusoidalmente²⁵⁹. Otros estudios han mostrado que similares oscilaciones de la presión hidrostática, llamadas presión dinámica de fluido, estimulan la proliferación de células periósticas in vitro³²⁰ y la formación de matriz cartilaginosa²⁴⁹ dando una posible explicación al aumento de la condrogénesis tras utilización de la MCP. Según Saris³²⁰ existiría una estimulación de la condrogénesis por factores mecánicos, hipotetizando que las células de la capa fibrosa del periostio responderían a la presión dinámica liberando factores de crecimiento que inducirían a las células del cambium a diferenciarse en condrocitos. Mukherjee determinó in vitro que niveles bajos de presión dinámica (13 kPa a 0.3 Hz) estimulaban la condrogénesis, mientras que niveles altos (103 kPa a 0.3 Hz) la inhibían. Del mismo modo observó que los efectos de dicha presión eran cronodependientes, obteniéndose una mayor formación de cartílago al aplicarla durante 4 horas con respecto a tiempos más cortos y no encontrando diferencias significativas con la aplicación durante 24h.

1.3 PERIOSTIO

1.3.1 Anatomía microscópica

Clásicamente se han distinguido dos capas en el periostio:

1. Interna o profunda. Contiene células osteógenas de aspecto aplanado o fusiforme cuando se encuentran en reposo que, al activarse adquieren morfología ahusada. Estas células indiferenciadas poseen la capacidad de diferenciarse en condroblastos, osteoblastos u osteoclastos en dependencia de las condiciones de oxigenación, vascularización y en función de la actuación de diversas hormonas como la PTH y la calcitonina.
2. Externa o superficial, también llamada fibrosa. Está constituida por tejido conectivo denso de distribución irregular, con fibras de colágeno orientadas longitudinalmente, algunas reunidas en haces (fibras de Sharpey) y algunos fibroblastos.

Squier³³⁷ en un estudio realizado mediante microscopía electrónica sobre el periostio de cráneo y maxilar de perros distinguió tres zonas:

1. Zona I: Capa de osteoblastos. En contacto con el hueso, es la más delgada (10-20 micras), con células compactas que se asemejan a fibroblastos.
2. Zona II: Relativamente translúcida, con presencia de capilares y un espesor de 20-80 micras.
3. Zona III: Compuesta por células entremezcladas con fibras de colágeno.

Mediante estereología realizó una cuantificación de los volúmenes relativos de los tejidos observando diferencias significativas entre las tres zonas. Consideró que las células de la zona I representaban las células osteoprogenitoras. La zona II era la clásica capa del cambium y contenía la mayor parte de los elementos vasculares periósticos. La capa III contenía el mayor volumen de fibroblastos y de fibras de colágeno.

1.3.2 Vascularización

El aporte vascular al periostio se realiza a través de tres vías: el músculo esquelético circundante, el hueso cortical adyacente y las anastomosis con los vasos metafisarios proximal y distal, siendo la primera y la tercera las más importantes.

Whiteside³⁷⁸ describió dos plexos vasculares:

1. Plexo superficial, de gran densidad, que yace sobre el estrato fibroso del periostio y que, por el número y tamaño de sus vasos, parece ser el principal elemento de aporte sanguíneo. Este plexo posee múltiples anastomosis con los vasos musculares y fasciales vecinos, así como con los plexos vasculares proximales y distales de las metáfisis.
2. Plexo profundo, situado en la capa del cambium y relativamente escaso. Se anastomosa con los vasos de la cortical ósea y con los de la red de la capa fibrosa.

Simpson³²⁸, en un estudio sobre la vascularización del periostio en huesos largos realizado en cabras, concluyó que el aporte sanguíneo del periostio se derivaba de cuatro grupos vasculares: 1- sistema intrínseco perióstico, 2- sistema músculoperióstico, 3- sistema fascioperióstico y 4- anastomosis capilares corticales.

Localizó el sistema de vascularización intrínseco del periostio en el interior de la capa fibrosa, con vasos que, según su morfología, fueron clasificados en: a) vasos cortos y pequeños sin una orientación predominante, b) un patrón circular, con vasos rodeando el hueso y c) un patrón longitudinal, con vasos dispuestos paralelamente al eje longitudinal del hueso.

El sistema de vascularización músculoperióstico consistía en conexiones entre la circulación muscular y los vasos periósticos en los lugares de inserción muscular. En las zonas de inserción muscular el periostio se fusionaba con el epimisio, observándose anastomosis libres entre los vasos musculares y los periósticos, mientras que en las zonas donde el vientre muscular yacía sobre el hueso sin originarse en él, el epimisio y el periostio estaban separados sin aparecer vasos músculoperiósticos, probablemente debido al movimiento de cizallamiento relativo del músculo sobre el hueso.

El sistema fascioperióstico estaba constituido por ramas procedentes de arterias que discurrían entre dos fascias musculares para alcanzar el periostio.

El sistema de anastomosis capilar cortical constaba de capilares que se introducían en el cortex entre la circulación intramedular y los vasos periósticos.

El periostio puede actuar como una vía de aporte vascular colateral para el hueso cortical cuando éste está lesionado^{358,359,377}.

1.3.3 Inervación

El periostio es una estructura que posee una inervación abundante de fibras mielínicas y amielínicas, si bien predominan estas últimas.

Algunos nervios del plexo perióstico finalizan en él, mientras que otros entran en los canales de Volkman de la diáfisis, en el agujero nutricio o en los pequeños orificios vasculares de metafisis y epífisis²²⁸.

Se han descrito cuatro tipos de terminaciones nerviosas que pueden reducirse a dos, las libres y las encapsuladas. A las terminaciones nerviosas encapsuladas, a modo de glomérulos se las compara con los corpúsculos de Krause de las articulaciones, pues parecen estar relacionadas con la percepción de la sensibilidad profunda. A las terminaciones libres se les asigna un papel en la modulación de los estímulos dolorosos.

1.3.4 Capacidad diferenciadora de las células periósticas

Los estudios sobre la capacidad diferenciadora del periostio para formar hueso y cartílago tienen su origen en el siglo XVIII⁷⁴. Desde entonces, las opiniones han sido dispares. La aparición de cartílago en los procesos reparativos de las fracturas, en concreto en la llamada fase intermedia de la condrogénesis de reparación, es un hecho comprobado. La diferenciación posterior hacia hueso o cartílago dependerá de varios factores, entre los cuales se encuentran: grado de vascularización del medio¹²⁵, concentración de oxígeno¹⁷, estabilidad mecánica y circulación perióstica³⁶⁰.

Periostio y osteogénesis

Axhausen¹⁴ demostró la capacidad del periostio para formar hueso.

Fell⁹¹, mediante experiencias in vitro con embriones de pollo logró obtener a su vez diferenciación ósea.

Urist³⁶⁵ realizó un estudio del potencial osteogénico de diversos tejidos musculoesqueléticos introducidos en la cámara anterior del ojo en ratas. El periostio demostró un moderado potencial, un 50% de los implantes presentaron neoformación ósea al utilizar periostio procedente de ratas jóvenes. El periostio procedente de animales adultos no produjo nuevo hueso. Al emplear periostio procedente de zonas adyacentes a fracturas previamente provocadas, la osificación aparecía más precozmente y en mayor número de especímenes. Consideró que la

formación ósea a partir del periostio transplantado se debía a la presencia en él de células con potencial osteogénico específico para la formación de tejido óseo compacto a través de un proceso de osificación intramembranosa, sin producción concomitante de cartílago o médula hematopoyética. A diferencia de otros tejidos, el periostio no mostró un fenómeno de inducción, por el cual las células del receptor son activadas mediante el contacto con las células transplantadas. Por el contrario, la formación de hueso se realizó a partir de la supervivencia de las células con potencial osteogénico del periostio.

Cohen y Lacroix⁵⁵ implantaron injertos periósticos en tres áreas distintas, cámara anterior del ojo, cápsula suprarrenal y sobre la propia superficie tibial desnuda de periostio en conejos valorando los resultados entre cuatro días y seis semanas postoperatorio. Observaron la variabilidad en la formación de hueso y analizaron los estímulos inductores. Concluyeron que el potencial osteogénico del periostio varía según la edad del espécimen y las características del área receptora, siendo el factor inductor más importante un factor local químico o enzimático y no encontrando relación de dicho potencial con factores mecánicos o vasculares. La aparición de cartílago en determinados injertos resultó ser un hecho no mencionado previamente, y en algunas ocasiones se observó en este cartílago la aparición de áreas con formación de hueso en un proceso semejante a la osificación endocondral.

La presencia de células con capacidad diferenciadora en la capa de cambium del periostio fue documentada por Tonna³⁵³ en 1963. En su estudio obtuvo hueso a partir del empleo de injertos periósticos y osteoperiósticos cuyas células habían sido previamente marcadas con timidina tritiada para su ulterior identificación.

Ritsilä³⁰⁰ realizó transplantes libres de periostio procedente de tibia y calota sobre diversos tejidos blandos de conejos de distintas edades, observando hacia la tercera semana la aparición de hueso en todas las series y la no reabsorción de los injertos con el tiempo. Al igual que Tonna consideró que el poder osteogénico del periostio reside en la capa profunda del periostio, apuntando su aplicación clínica para la reparación de diversas patologías con defectos óseos. Skoog³²⁹ ya había empleado previamente colgajos periósticos procedentes de los procesos maxilares para su aplicación clínica en la reparación de paladar hendido en 52 pacientes obteniendo neoformación ósea. Ueno³⁶³ evaluó el efecto de la administración de factor de crecimiento insulín-like (IGF-I) sobre la formación de hueso en injertos libres de periostio colocados bajo los músculos submandibulares en conejos. Concluyó que ésta estimulaba la neoformación ósea en estadios iniciales, pero a medio plazo (28 días) no observó diferencias significativas con respecto al grupo en el que no había sido administrado.

Importancia de la vascularización perióstica en el potencial osteogénico

La importancia de la vascularización del periostio para el desarrollo de la capacidad osteogénica de éste ha sido resaltada por varios autores. Trueta y Cavadias³⁶⁰ estudiaron la relación entre la circulación y las propiedades osteogénicas del periostio. King¹⁷⁴, en un experimento en perros, empleó colgajos periósticos tubulares pediculados observando la aparición de hueso a

partir de ellos. Del mismo modo creó pseudoartrosis tibiales en las que interpuso los mencionados colgajos obteniendo reparación por neoformación ósea en todos los casos menos en uno. Insistió en la necesidad de mantener un pedículo vascular en los colgajos de periostio con el fin de asegurar la supervivencia y viabilidad de las células con capacidad osteogénica y apuntó la posibilidad de emplear esta técnica para el tratamiento de la pseudoartrosis congénita de tibia en niños. Utilizando también perros, Finley⁹⁶ demostró el mayor potencial osteogénico de los injertos vascularizados de periostio costal frente a los injertos libres.

En 1978, Uddstromer³⁶² consideró que la capacidad osteogénica del periostio era mayor en individuos jóvenes y lo atribuyó a una mayor vascularización y a la presencia de mayor número de células precursoras de osteoblastos.

Poussa²⁸⁷ comparó la capacidad osteogénica del injerto libre de periostio con la de injertos osteoperiósticos de 200 nm de espesor y observó el efecto de inhibición ejercido por la cortical sobre las células de la capa profunda que condicionó un menor grado de osteogénesis en los injertos osteoperiósticos. En un nuevo experimento^{288,289} comparó la capacidad osteogénica entre injertos libres de periostio, injertos osteoperiósticos de 100 nm de espesor e injertos osteoperiósticos corticales de grosor completo, afirmando que en los dos primeros era muy similar mientras que en el tercero era mucho menor. Analizó la influencia del tiempo en el proceso de osteogénesis y atribuyó el menor grado de osteogénesis a partir de injertos osteoperiósticos al retraso en la vascularización. Del mismo modo estudió el proceso de vascularización de los injertos libres de periostio y osteoperiósticos de 100 nm de espesor implantados en los músculos paravertebrales observando que en los primeros los vasos se introducían por la capa profunda del periostio mientras que en los segundos lo hacían a través de la cortical.

Periostio y osteo-condrogénesis

Una vez constatada la presencia de células con capacidad osteogénica en el periostio, diversos estudios han sido dirigidos a determinar la influencia de otros factores (medio, médula ósea, vascularización y concentración de oxígeno) sobre la diferenciación de éstas³⁴⁹.

De acuerdo con Basset¹⁷ y Ham y Harris¹²⁷, bajo la influencia de una baja tensión de oxígeno existe una tendencia de las células osteoprogenitoras a diferenciarse en células fibróticas o cartilaginosas.

En los estudios de Cohen y Lacroix⁵⁵, Ritsilä et al³⁰⁰, Poussa y Ritsilä²⁸⁷ y Poussa et al.^{288,289} se puso de manifiesto que la aparición de tejido óseo a partir de injertos periósticos se realizaba a través de una interfase previa de cartílago.

Poussa²⁹⁰ analizó la capacidad proliferativa de las células periósticas al colocarlas en tres diferentes medios condrotróficos en conejos (cartílago costal, cartílago del pabellón auricular y piel de la oreja, y líquido sinovial de la rodilla). Observó el importante papel de la vascularización. En presencia de vascularización se desarrollaba tejido óseo, mientras que en su ausencia se desarrollaba cartílago. A pesar de este hecho consideró que podrían existir otros factores locales determinantes.

Rubak³⁰⁸ observó la influencia de las células de la médula ósea en la capacidad diferenciadora de las células periósticas de injertos libres colocados sobre un defecto creado en la cresta ilíaca de conejos. En un grupo, el periostio fue colocado en contacto con la médula ósea, en otro se interpuso entre ambos un filtro de Nucleopore[®], impenetrable para células y vasos. Cuando dichas células entraban en contacto con las células del hueso esponjoso se obtenía un mayor estímulo formador de hueso.

Jaroma y Ritsilä^{162,163} estudiaron el potencial osteo-condrogénico de las células mesenquimales indiferenciadas del periostio. Mediante el trasplante de las mismas en músculo y utilizando el método de difusión en cámaras de Nucleopore[®] observaron la aparición de hueso y de cartílago sólo en el interior de las cámaras cuando éstas estaban completamente selladas. Por el contrario, en aquellas cámaras semiabiertas en las que el periostio quedaba en contacto con el músculo circundante, el tejido cartilaginoso y óseo apareció también en el tejido conectivo muscular. El proceso de osteo-condrogénesis fue muy dilatado en el tiempo, hecho que los autores atribuyeron a la falta de factores mecánicos, oxigenación y deficiente vascularización condicionados por el aislamiento en la cámara. Concluyeron que el periostio presenta capacidad de diferenciación tanto en hueso como en cartílago, si bien la cantidad de cartílago obtenida fue mucho menor debido, según los autores, a que la tensión de oxígeno en el interior de la cámara favorecería la osteogénesis y a una teórica predisposición de las células indiferenciadas hacia la formación de hueso.

Nakahara²⁵² estudió in vivo el potencial osteo-condrogénico de las células periósticas de la tibia de pollos jóvenes cultivadas e inoculadas subcutáneamente en ratones. Dichas células originaron tejido óseo en el locus de inoculación a través de dos procesos distintos: osificación membranosa en la periferia del inóculo y osificación endocondral, más tardía, en el centro. En este estudio concluyó que el periostio contiene células progenitoras capaces de diferenciarse en osteoblastos o condrocitos al ser inoculadas in vivo, y que este potencial se mantiene a pesar de los procedimientos de aislamiento enzimático, cultivo celular, subcultivo y criopreservación. En un segundo trabajo realizado in vitro²⁵³ el cultivo celular monocapa, que exhibía características similares a los fibroblastos inicialmente, fue agregado y compactado en varias capas y evaluado cronológicamente para valorar la diferenciación en hueso o cartílago. Mediante estudio por microscopía óptica y electrónica, técnicas inmunohistoquímicas de colágeno y pruebas de anticuerpos monoclonales específicos para hueso observó la diferenciación de las células de capas superiores hacia tejido óseo y las de capas inferiores hacia condrocitos. En cultivos agregados con menor densidad de capas las células no mostraron diferenciación osteocondrogénica, concluyendo que el periostio posee células mesenquimales con potencial de diferenciación terminal en fenotipos osteogénicos o condrogénicos dependiendo de factores posicionales y del entorno.

Periostio y condrogénesis

En 1982, Rubak³⁰⁵ intentó dilucidar si el tejido cartilaginoso formado a partir de un injerto perióstico derivaba de éste o bien del hueso subcondral. Para ello realizó defectos osteocondrales en el surco patelar en rodillas de conejo recubriéndolos con un injerto libre de periostio procedente de la metáfisis tibial proximal e interponiendo un filtro de Nucleopore® entre periostio y hueso subyacente capaz de evitar el paso de vasos y células. A las ocho semanas realizó un estudio histológico observando el relleno de la base del defecto por hueso y la aparición en la superficie de un tejido con características condrales. A partir de estas observaciones concluyó que el origen del cartílago era en su totalidad a partir del injerto perióstico y no del hueso subcondral. Paralelamente, para valorar la influencia de la profundidad del defecto, realizó en otro grupo de especímenes un defecto condral-osteocondral a modo de escalón. El cartílago neoformado apareció en ambos niveles, pero con mayor cantidad y una mejor calidad en el defecto profundo con respecto al defecto superficial.

Uchida³⁶¹ estudió la capacidad condrogénica de las células periósticas humanas mediante técnicas de cultivo celular. Tras realizar los cultivos, se determinó la actividad de fosfatasa alcalina y se añadió al medio calcitonina, paratohormona y metabolitos de la vitamina D₃ para evaluar la actividad metabólica en respuesta a las hormonas reguladoras del calcio. Posteriormente, las células fueron implantadas en cámaras de difusión bajo la piel del dorso en ratas. Cuatro semanas después se determinó la actividad de la fosfatasa alcalina y la capacidad de síntesis de glucosamínglicos. En las cámaras de difusión se observó la aparición de cartílago con condrocitos hipertróficos organizados en columnas orientadas según la dirección de la membrana. La vitamina D₃ mostró un efecto estimulador tanto de la actividad de las fosfatasas alcalinas como de la síntesis de glucosamínglicos. La calcitonina estimuló la síntesis de éstos últimos y la PTH no produjo ningún efecto.

Los esfuerzos iniciales para cultivar explantes periósticos fracasaron para estimular la condrogénesis. Tenenbaum y Heersche³⁴⁴ demostraron que el microentorno local era importante para la condrogénesis periostal. Benya y Shaffer²⁵ demostraron que la suspensión de condrocitos en un gel de agarosa permitía mantener el fenotipo condrocítico, que se perdía sin embargo si crecían en monocapa. Basados en estos dos hallazgos, se empleó la suspensión en agarosa de los explantes periósticos permitiéndoles expresar su potencial condrogénico²⁶⁴.

Influencia de los factores ambientales en la condrogénesis periostal

Se han desarrollado diversos modelos de cultivo para la obtención de cartílago a partir de explantes de periostio^{61,102,124,157,158,231-236,238,264-268,317-320} empleando distintas áreas donantes, medios de cultivo, condiciones ambientales, factores de crecimiento y factores mecánicos.

Gallay¹⁰² comparó el potencial condrogénico del periostio obtenido a partir de diferentes huesos mediante explantes de conejo cultivados en agarosa durante 6 semanas. Concluyó que la capacidad de generación condral variaba de un hueso a otro, siendo mayor en ilíaco, escápula y porción superior de tibia por este orden, no observando neocondrogénesis a partir de hue-

sos craneales. Dicho potencial condrogénico estaría en relación con la mayor celularidad de la capa del cambium.

A pesar de que el cartílago trabaja en un medio hipóxico, la condrogénesis periostal in vitro es máxima bajo condiciones aeróbicas normales²⁶⁶. El pico de cartílago se obtiene con un 13% de O₂, que es el mismo que se encuentra normalmente a nivel celular en tejidos vascularizados²⁶⁶. Los cultivos en agarosa han demostrado capacidad de formación condral a largo plazo, permitiéndose el cultivo durante periodos superiores a un año²³¹.

El Factor de crecimiento 1 (TGF- 1) es un regulador principal de la condrogénesis en el periostio. Miura²³² observó un aumento de la condrogénesis dosis dependiente en 560 explantes in vitro. La estimulación máxima se produjo con dosis de 50 ng/ml, con un incremento significativo con respecto a los cultivos control. En otro trabajo²³⁵ concluyó que el TGF- 1 actuaba durante la inducción de la condrogénesis estimulando la formación de cartílago en otros tejidos mesenquimales tales como fascia lata, ligamento, tendón y músculo y que una breve exposición a altas dosis de este factor de crecimiento era suficiente para inducir la diferenciación²³³.

La edad ha demostrado ser también un factor determinante de la neocondrogénesis. En un estudio realizado por O'Driscoll²⁶⁷ se cultivaron 896 explantes de conejos de 2 semanas a 2 años en agarosa con TGF- 1. La formación de cartílago, producción de colágeno tipo II, síntesis de matriz y proliferación decrecían significativamente con la edad, existiendo una correlación muy estrecha con la disminución del grosor de la capa del cambium del periostio.

Origen de la condrogénesis

La existencia de precursores condrocíticos específicos es conocida. En la búsqueda del origen de las células del tejido neoformado tras el recubrimiento con periostio de grandes defectos osteocondrales, Zarnett realizó dos experiencias. En la primera³⁸² marcó el injerto con timidina tritiada y observó la presencia de células marcadas en el tejido neoformado, concluyendo que éste procedía del periostio. En la segunda³⁸³ implantó un aloinjerto de periostio de un conejo de sexo distinto al receptor y determinó mediante cultivo celular el cariotipo de las células del tejido neoformado. En todos los casos apareció cartílago hialino tras tres semanas de movilización continua pasiva. Encontró células exclusivamente con cromosomas sexuales del donante en un 33% de los casos, mientras que en el 67% restante el cariotipo fue mixto (mosaico), por lo que consideró que en las dos terceras partes de los especímenes, el tejido regenerado tendría su origen en las células pluripotenciales del hueso subcondral y en el resto de ellos el cartílago provendría exclusivamente de las células periósticas. Los precursores condrocíticos del periostio no habían sido identificados sin embargo hasta el trabajo de Ito¹⁵⁷ en el cual desarrolló un método de cultivo in vitro para el estudio de la condrogénesis periostal mediante la localización del RNAm del colágeno tipo II en el periostio empleando técnicas de hibridación, análisis inmunohistoquímico e histomorfometría. En este experimento observó un crecimiento de neocartílago a partir del 7º día con células planas inmaduras en lagunas rodeadas por matriz extracelular en la región yuxtaósea de la capa del cambium. El área de neocartílago se in-

crementaba a medida que se adelgazaba la capa del cambium hasta desaparecer hacia las 3-4 semanas, permaneciendo la capa fibrosa sin modificaciones. A partir de la 3ª semana se producía un crecimiento aposicional del cartílago en dirección contraria a la capa fibrosa. En otro trabajo¹⁵⁸, empleó técnicas de cultivo celular para determinar la existencia de una gran correlación entre la morfología celular de los condrocitos originados a partir de explantes de periostio en conejos y su actividad proliferativa durante la condrogénesis. Dicho estudio demostró que durante la condrogénesis perióstica, los neocondrocitos en desarrollo experimentaban cambios morfológicos progresivos que seguían un patrón predecible de organización zonal con respecto a la orientación original del periostio con respecto al hueso. Del mismo modo demostró una maduración y proliferación selectivas durante las cuales las células, bien progresaban a una diferenciación terminal perdiendo la capacidad proliferativa, bien permanecían en un estado menos diferenciado y continuaban proliferando.

La condrogénesis periostal sigue un curso específico de eventos que la caracterizan. Miura²³⁴ realizó un estudio sobre 850 explantes de periostio de conejos jóvenes determinando las fases en las que se producía la condrogénesis. La proliferación, que es el primer estadio, era máxima al tercer día, tal como se demostró en el aumento de la captación de ³H-timidina, e iba disminuyendo hasta el día 10. La síntesis de matriz, indicada por la expresión de agrecano aparecía entre los días 3 y 7, el colágeno tipo II aparecía entre los días 7 y 10 y la incorporación de ³⁵S-Sulfato se iniciaba en el día 10. En el día 21 se obtenía el pico de captación de ³H-timidina, expresión de agrecano y de colágeno tipo II. La evidencia histológica de condrogénesis apareció el día 14 y alcanzaba su meseta entre los días 28 y 42.

1.4 PROCEDIMIENTOS DE REPARACIÓN DE DEFECTOS CONDRALES Y OSTEOCONDRALES

1.4.1 Procedimientos mecánicos

Abrasión

Superficial o afeitado

El afeitado del cartílago articular ha sido un procedimiento habitualmente empleado en clínica para el tratamiento de las lesiones condrales grados I y II. Si bien ha sido demostrada la inca-

pacidad del cartílago para la reparación espontánea cuando se crean defectos superficiales, los pacientes refieren a corto y medio plazo una mejoría del cuadro álgico, sin que se hayan obtenido datos concluyentes acerca del mecanismo que favorece esta evolución.

Schmid³²² revisó en clínica los efectos del afeitado motorizado sobre el cartílago, observando pérdida de congruencia de la superficie articular, incremento de la fibrilación en superficie y aumento de la necrosis en la profundidad del defecto y en los bordes del mismo.

Kim¹⁷³, empleando una fresa motorizada, realizó defectos superficiales de 3 mm de diámetro en el cartílago rotuliano de conejos. Tras la intervención sometió a los especímenes a movilización activa intermitente libre o a movilización continua pasiva durante dos semanas y sacrificó a los animales en distintos periodos evolutivos. No objetivó evidencia de tejido de reparación en ninguno de los grupos, apareciendo degeneración del cartílago subyacente a la zona del afeitado y necrosis celular en los bordes del cartílago adyacente.

Profunda o esponjalización

En este procedimiento se realiza un defecto profundo que abarca cartílago y hueso subcondral. Puede realizarse de forma manual (con escoplo) o motorizada (con fresa). El término esponjalización fue empleado por Ficat⁹⁴ para describir el procedimiento quirúrgico de resección del cartílago articular, incluyendo la placa ósea subcondral, en lesiones ulcerativas del mismo.

En un estudio en perros, Ferrer-Roca y Villalta⁹² realizaron defectos osteocondrales con escoplo cilíndrico en los cóndilos femorales. El sacrificio de los animales se realizó en varios periodos entre 42 y 206 días. Compararon histológicamente el tejido neoforado tras relleno del defecto con: a) hueso medular, b) hueso medular y cortical y c) hueso medular, cortical y periostio, todos ellos procedentes de la metáfisis tibial proximal. Se obtuvo cartílago hialino todos los grupos, si bien los recubiertos por periostio evolucionaban hacia fibrocartílago, probablemente porque fueron los estudiados a más largo plazo. Como conclusiones, resaltaron la neoformación de cartílago hialino bien orientado únicamente cuando el tejido fibrovascular originado en la médula alcanzaba la superficie vascular, dependiendo su persistencia de las condiciones mecánicas y físicoquímicas proporcionadas por el cartílago circundante.

Gomar-Sancho¹¹⁵ realizó un estudio experimental en dos series de conejos en los que reseco cartílago articular rotuliano controlando su evolución hasta las doce y treinta y seis semanas respectivamente. En el primer grupo, la resección fue parcial (abrasión), observando mediante estudio histológico la formación de nidos celulares y la progresiva desaparición del resto del cartílago rotuliano hasta exponerse el hueso subcondral. En el segundo grupo, la resección fue completa (esponjalización) obteniéndose un tejido de reparación con características de fibrocartílago que, sin embargo, degeneraba a partir de las cinco semanas progresivamente hasta desaparecer completamente hacia las 36 semanas. Concluyó que tanto la abrasión como la esponjalización son métodos que, si bien clínicamente pueden ofrecer buenos resultados, anatomopatológicamente dan lugar a un fracaso en la reparación de las lesiones condrales.

Tercedor³⁴⁵ practicó esponjialización de la rótula en 16 pacientes que presentaban lesiones graves de cartílago. Obtuvo un 66% de buenos resultados con un tejido de regeneración de características mixtas hialinas y fibrocartilaginosas, con predominio de las primeras. Estos resultados fueron corroborados mediante un estudio experimental en conejos, en el que observó una disposición atípica de los condrocitos (formaciones isogénicas coronarias).

Kim¹⁷³, en un trabajo ya reseñado, realizó abrasiones profundas en el cartílago rotuliano de conejos sometidos postoperatoriamente a movilización activa intermitente libre (MAI) o a movilización continua pasiva (MCP) durante dos semanas. La capacidad de reparación resultó variable, alcanzándose un 75% de cartílago hialino como tejido predominante en el grupo sometido a MCP con sacrificio tardío. En el grupo sometido a MAI, con sacrificio temprano, no apareció cartílago hialino en ninguno de los especímenes.

Perforaciones

La realización de perforaciones en áreas de la superficie articular denudadas de cartílago ha sido una técnica utilizada desde 1959, cuando fue descrita por Pridie²⁹¹. Su objetivo es estimular la formación de cartílago a partir de la lesión producida en la profundidad.

En 1967 Insall¹⁵⁴ revisó 62 casos operados por Pridie según este procedimiento. La valoración objetiva alcanzó un 64% de buenos resultados.

Mitchell²²⁹ realizó múltiples perforaciones de 1 mm de diámetro con escoplo en rodillas de conejo tras eliminar el cartílago previamente. En las rodillas contralaterales, utilizadas como control, se eliminó también el cartílago pero no se realizaron perforaciones. Entre dos y cuatro meses después los defectos aparecían recubiertos por un tejido sobreelevado que emergía de las perforaciones practicadas. Dicho tejido semejaba cartílago hialino al ser observado con microscopía óptica (mediante tinción con safranina O) y electrónica. En los bordes se evidenciaba una considerable actividad mitótica mediante el marcaje con timidina tritiada. Con el transcurso del tiempo (12 meses) se produjo un deterioro en la superficie de los defectos caracterizado por la aparición de un tejido fibroso tanto en las superficies de carga como en las de no carga, con desaparición de la actividad mitótica y ausencia de tinción con safranina O. En las rodillas control no hubo evidencia de tejido de reparación.

Bajo la acción de la MCP, Salter³¹², tras realizar defectos completos de 1 mm de diámetro en diversas zonas de la articulación de la rodilla de conejos adolescentes y adultos, obtuvo un 52% y un 44% respectivamente de reparaciones que presentaban características de cartílago hialino.

Modificación de cargas

La alteración en el reparto de cargas en una articulación comporta una desalineación progresiva de la misma. En clínica se traduce por la aparición de dolor y deformidad, y es objeto de

procedimientos quirúrgicos (osteotomías) que persiguen la realineación y un mayor equilibrio en la distribución de cargas en las superficies articulares.

El deterioro del cartílago articular cuando es sometido a compresión mantenida ya ha sido demostrado experimentalmente^{60,82,123,309,346,355}. De forma análoga, la realización experimental de una desalineación induce la aparición de un deterioro en las áreas de cartílago articular sometidas a un incremento de carga.

Reimann²⁹⁸ practicó osteotomías transversales subtuberositarias en tibias de conejo provocando una desalineación en valgo con un valor medio de 30° (rango 29° a 36°). El estudio realizado entre 10 y 12 semanas más tarde mostró una alteración selectiva de los cartílagos del platillo tibial y del cóndilo femoral externos traducida macroscópicamente por cambios degenerativos y microscópicamente por fibrilación superficial, pérdida de la metacromasia en las capas superficiales, disminución del grosor del cartílago y por aumento del grosor de las trabéculas del hueso subcondral.

Posteriormente, diversos autores han realizado experimentos similares provocándose siempre deterioro del cartílago articular. Solchaga³³⁵ estudió también el efecto de la desalineación axial en valgo al realizar distracción fisaria distal, inmediata o progresiva, en fémures de cordero joven. El estudio histológico del cóndilo externo tras el sacrificio a los cinco meses evidenció un proceso degenerativo localizado sólo en las capas superficiales, con aparición de una banda pálida atribuible a la pérdida de glucosamínglicos.

En clínica diferentes autores^{182,225} han observado la evolución a largo plazo del cartílago articular tras desalineaciones motivadas por fracturas.

Después de la realización de osteotomías correctoras, pocos autores han estudiado el proceso reparativo del cartílago articular al cual se atribuiría la mejoría clínica observada. La realización de una biopsia artroscópica pre y post osteotomía permitió a Odembring²⁵⁸ comparar el estado del cartílago antes de la intervención y dos años después en 16 pacientes afectados de gonartrosis compartimental interna. Aunque el grado de deterioro inicial era variable, se objetivó un proceso reparativo del cartílago sólo en aquellas rodillas que habían sido hipercorrectas y siempre a través de la proliferación de fibrocartílago, no observándose correlación entre la mejoría clínica y el proceso regenerador.

1.4.2 Procedimientos de sustitución biológica

Injertos

El cartílago articular posee una limitada capacidad intrínseca de reparación espontánea. Esta limitación ha obligado a emplear otros tejidos cuyo potencial de diferenciación celular permite su transformación en condrocitos con capacidad para la neoformación de cartílago.

Pericondrio

Experiencia en animales

El potencial condrogénico del pericondrio fue puesto de manifiesto inicialmente por Tizzoni³⁵¹ en 1878 y confirmado posteriormente por Haas¹¹⁹ en 1914. En la década de los años setenta apareció una nueva corriente de investigadores interesados en determinar la capacidad condrogénica del pericondrio. Skoog³³⁰, tras analizar la deformidad en "oreja en coliflor", producida generalmente por traumatismos directos o torsiones y cuya característica es el excesivo desarrollo del cartílago articular, intenta su reproducción de forma experimental. Para ello, realizó un defecto en el cartílago auricular en conejos jóvenes, previo despegamiento y posterior sutura del pericondrio. En la oreja control se retiró, además del cartílago el pericondrio. La progresiva aparición de cartílago tuvo lugar entre la primera y la cuarta semana, fechas de sacrificio de los especímenes, y sólo en los especímenes en los que se había conservado el pericondrio, demostrando así la capacidad condrogénica de éste.

Ohlsen²⁷² realizó una experiencia similar introduciendo un coágulo de sangre entre el pericondrio despegado y el cartílago auricular subyacente en las orejas experimentales, y depositándolo entre piel y pericondrio en las orejas control. Durante las dos primeras semanas, en las orejas experimentales, el hematoma subpericondrial era invadido por condroblastos y, alrededor de la quinta semana, se apreciaba ya un tejido cartilaginoso con signos de maduración. En los especímenes control, por el contrario, se objetivó una completa resorción del hematoma. Estos hallazgos permitieron deducir que la deformidad del pabellón auricular era debida a una lesión subpericondrial concluyendo que, para evitar la deformidad, era necesario drenar el hematoma y resecar el pericondrio.

La necesidad de la presencia de sangre en contacto con el pericondrio como factor estimulador de crecimiento fue destacada por Ohlsen²⁷⁵. Al implantar injertos libres de pericondrio en diferentes regiones (subcutáneo, intramuscular, interfascial en el cuello y parénquima hepático) observó la formación de cartílago en 26 de 30 casos en los cuales se había empleado el injerto introducido en un coágulo de sangre, mientras que sólo aparecía en dos de los 26 casos en los que no había tal coágulo. Concluyó que la sangre sería esencial para el crecimiento de cartílago a partir del pericondrio, actuando como un elemento movilizador o estimulador de células inhibidas. El mismo autor²⁷⁴ realizó defectos completos circunferenciales en la tráquea de conejos y perros, reemplazándolos por injertos libres de pericondrio auricular y observando la aparición de nuevo tejido cartilaginoso en su lugar con escasa formación de estenosis traqueales. En otra experiencia, Ohlsen²⁷³ recubrió defectos condrales experimentalmente creados en rodillas de conejo mediante autoinjertos libres de pericondrio auricular colocados con la capa profunda dirigida hacia la superficie articular. Los animales fueron sacrificados entre la primera y la quinta semanas, observándose a partir de la tercera la neoformación de cartílago de características hialinas, si bien era más grueso, más celular y con condrocitos más inmaduros que el cartílago articular normal.

La identificación de sulfato de condroitina en el tejido regenerado después de la creación de defectos cartilaginosos auriculares y traqueales permitió a Wasteson³⁷⁴ afirmar que el pericon-

drio es capaz de generar auténtico cartílago. Para ello administró $^{35}\text{SO}_4$ inorgánico y recubrió los defectos con injertos libres de pericondrio auricular.

Con el fin de definir específicamente las características morfológicas, composición bioquímica, actividad metabólica y crecimiento del cartílago regenerado a partir de injertos libres de pericondrio, Upton³⁶⁴ desarrolló un modelo experimental en conejos in vivo e in vitro. Un injerto de pericondrio auricular fue transplantado sobre la superficie articular de la patela previamente denudada. Los animales fueron sacrificados a los 3, 6 y 12 meses objetivándose regeneración tisular, a partir del pericondrio de recubrimiento, en forma de cartílago hialino, fibrocartílago y tejido fibroso. Se llevaron a cabo cultivos tisulares a partir de pericondrocitos aislados, condrocitos y fibroblastos para determinar cuáles de estas células serían susceptibles de producir matriz cartilaginosa in vitro. La facilidad de los pericondrocitos para sintetizar condroitín sulfato mostró la capacidad de estas células para generar cartílago.

La implantación de un injerto libre de pericondrio como cuerpo libre intraarticular fue realizada por Vachon³⁶⁶. Para ello tomó pericondrio del esternón de caballos y, tras plicarlo sobre sí mismo mostrando la capa interna al medio sinovial, lo colocó en el interior de la articulación del tobillo. Tras la intervención, los caballos iniciaban un programa de movilización activa a las 24 horas postoperatorias y, transcurridas ocho semanas, el estudio histológico e histomorfométrico revelaba neocondrogénesis tan sólo en uno de los seis casos implantados.

El reemplazo del cartílago articular por injertos libres de pericondrio ha sido realizado por diversos investigadores. La articulación empleada, la localización dentro de ella y la zona donante ha sido variable. Engkvist⁸³ (glenoides humeral - pericondrio auricular), Ohlsen y de la Fuente²⁷³ (cóndilo femoral y platillo tibial - pericondrio auricular), Engkvist⁸⁵ (rótula - pericondrio costal), Engkvist⁸⁴ (rodilla y calota - pericondrio auricular y pericondrio costal), Kon¹⁷⁷ (platillo tibial - pericondrio auricular), Upton³⁶⁴ (rótula - pericondrio auricular), Ohlsen²⁷⁶ (cóndilo femoral - pericondrio costal), Coutts⁵⁸ (rótula, surco patelar y cóndilo interno - pericondrio costal), Amiel⁷ (cóndilo interno - pericondrio costal), Widenfalk³⁷⁹, Woo³⁸¹ (Cóndilo interno - pericondrio costal), Homminga¹⁴⁵ (surco intercondíleo - pericondrio costal), Billings²⁶ (cóndilo interno - pericondrio costal), Homminga¹⁴⁷ (cóndilo interno - pericondrio costal), Coutts⁵⁹ (cóndilo interno - pericondrio costal), Ballesteros¹⁶ (cóndilo interno - pericondrio costal), Carranza⁴⁰ (rótula - pericondrio costal).

Como ya se ha mencionado, la localización del injerto dentro de la articulación ha sido muy variable. La valoración de las diferentes zonas para el implante fue estudiada por Coutts⁵⁸. En tres grupos de conejos realizó defectos condrales en la superficie rotuliana, cóndilo interno y surco intercondíleo. El injerto de pericondrio fue fijado mediante suturas transóseas, y la rodilla se inmovilizó en flexión de 90°. A las dos semanas, tras el sacrificio de los animales, observó el completo recubrimiento de los defectos femorales y el desprendimiento de los injertos sobre rótula.

Si bien el pericondrio auricular fue inicialmente la zona donante, desde la experiencia de Engkvist⁸⁴, en la que compara in vitro e in vivo el potencial condrogénico del pericondrio auricular

con el costal en conejos objetivando la superioridad de éste último, la utilización del pericondrio costal ha sido adoptada por el resto de los autores exceptuando a Kon¹⁷⁷ y Upton³⁶⁴.

La implantación del pericondrio colocando su capa profunda dirigida hacia la superficie articular ha sido la técnica empleada en todos los estudios. Kon¹⁷⁷ analizó las dos caras del injerto de pericondrio y obtuvo un significativo predominio de tejido de reparación cuando la capa interna miraba a la cavidad articular (88%) frente a aquellos casos en los que se hallaba en contacto con el hueso subcondral (40%).

Las dos cuestiones planteadas en las experiencias con pericondrio han sido: a) método de fijación y b) tiempo de inmovilización postoperatoria con el fin de permitir la fijación del implante. El procedimiento de fijación ha sido generalmente la sutura de los bordes al cartílago adyacente o bien la tunelización transósea. Las dificultades inherentes a ambas técnicas se han debido fundamentalmente al pequeño tamaño del injerto, por ello Ohlsen²⁷⁶, Widenfalk³⁷⁹ y Homminga^{145,147} emplearon adhesivo de fibrina (Tiseel[®] - Tissucol[®]) obteniendo una unión firme con escasas dificultades técnicas.

El tiempo de inmovilización postoperatoria ha variado según los autores. Kon¹⁷⁷ y Amiel⁷ no inmovilizaban la articulación, Engkvist⁸⁶ inmovilizaba durante una semana, Ohlsen²⁷⁶, Widenfalk³⁷⁹ y Homminga^{145,147} durante dos semanas, Engkvist⁸⁵ y Upton³⁶⁴ durante tres semanas. Coutts⁵⁸, tras considerar que transcurridas dos semanas existía ya un razonable crecimiento de tejido neoformado, estudió el período de inmovilización ideal determinándolo entre 7 y 10 días.

La movilización precoz y la movilización continua pasiva (MCP) son dos procedimientos postoperatorios que permiten obtener mejores resultados en los procesos de reparación de las lesiones del cartílago articular. La aplicación de la MCP fue realizada por Homminga¹⁴⁵. Previa inmovilización durante dos semanas sometió las rodillas de los conejos a MCP durante dos semanas en un régimen de 8 horas día. Mediante la utilización de xenoinjerto¹⁴⁷ (periostio de conejo sobre defecto en oveja) obtuvo un tejido neoformado de características similares al cartílago control con un 75% de colágeno tipo II. Coutts⁵⁹ empleó la MCP según el mismo régimen pero aplicándola inmediatamente tras la intervención y la comparó con la movilización libre. En las fases iniciales, las características del tejido neoformado fueron ligeramente superiores en el grupo sometido a MCP, pero, transcurrido un año eran similares a las del grupo de movilidad libre, sin objetivarse signos degenerativos en ninguno de los dos grupos.

La naturaleza del tejido neoformado ha sido similar en todas las experiencias realizadas, ya que en todas ellas el período de estudio fue corto, sin superar las 16 semanas. Engkvist⁸⁵, tras reseca el cartílago articular de la rótula en perros y recubrir el defecto con un injerto de pericondrio costal, observó entre el segundo y el octavo mes un gradual incremento de signos degenerativos en el tejido de reparación que es mayor a partir de los 12 meses.

La capacidad de neoformación del pericondrio fue estudiada por Engkvist⁸⁶ y Upton³⁶⁴ al realizar el análisis de la actividad metabólica celular en el tejido neoformado en dos grupos de conejos. Para ello inyectó dentro de la articulación ³H - timidina y ³H - citidina respectivamente,

apareciendo en el estudio autorradiográfico una importante actividad mitótica celular, mayor en individuos jóvenes y de predominio en capas superficiales.

Upton³⁶⁴ y Amiel⁷ analizaron en conejos la bioquímica del cartílago articular de la rodilla, del pericondrio auricular y costal y del tejido neoformado en diferentes periodos. El estudio comparativo entre los distintos tejidos permitió afirmar la semejanza entre el cartílago articular normal y el tejido neoformado, gracias a la similitud en los porcentajes de colágeno y en la presencia de glucosamínoglicanos.

La realización de defectos osteocondrales, su relleno con el propio hueso extraído y el recubrimiento con un injerto libre de pericondrio costal permitió a Amiel⁷ y Coutts⁵⁹ observar la capacidad condrogénica del pericondrio y la unión del tejido neoformado con el injerto óseo ya remodelado.

Billings²⁶ realizó un defecto similar rellenándolo con matriz ósea desmineralizada. Aplicó un baremo que valoraba distintos aspectos del tejido neoformado y obtuvo una puntuación media de 4.2 cuando se recubría con pericondrio y 3.8 sin recubrimiento alguno, siendo 8 puntos el máximo alcanzable. A partir de este experimento, resaltó la función inductora de la neocondrogénesis por parte de la matriz ósea desmineralizada.

Las propiedades biomecánicas del tejido regenerado fueron estudiadas por Woo³⁸¹ Kwan¹⁸⁴ y Coutts⁵⁹. La respuesta viscoelástica, reflejada en el módulo complejo de cizallamiento, confirmó la similitud del comportamiento mecánico entre el tejido neoformado y el cartílago normal.

Experiencia clínica

La utilización del pericondrio como injerto libre en la reparación de lesiones del cartílago articular ha sido limitada y empleada por los diversos autores en pequeñas articulaciones.

Engkvist⁸³ y Skoog³³¹ presentaron una serie de cinco pacientes afectados de lesiones articulares de la mano que incluía una lesión infecciosa postraumática de una metacarpofalángica y cuatro rizartrosis. En todas ellas se implantó un injerto de pericondrio costal. La misma serie incluía un caso de recubrimiento óseo tras exéresis del tercio proximal de una falange del pie en una paciente afectada de macrodactilia. La interposición de una lámina de silicona permitió la toma de una biopsia del cartílago en el momento de retirarla. El estudio histológico confirmó la regeneración del cartílago articular y corroboró la mejoría clínica evidenciada.

Pastacaldi²⁸² presentó la técnica de artroplastia proximal de muñeca empleando un injerto de pericondrio costal. En cuatro pacientes afectados de artritis reumatoide destacó una notable mejoría clínica.

Engkvist⁸⁷, en un artículo publicado en 1980, amplió su experiencia con nuevos casos y nuevas patologías. Sully³³⁹ realizó los implantes en articulaciones metacarpofalángicas afectadas de patología reumática. Johansson¹⁶⁵ explicó nuevamente los detalles técnicos del procedimiento llamado "artroplastia de pericondrio", empleado previamente por Engkvist, e incorporó la utilización de un adhesivo de fibrina para facilitar el anclaje del injerto. Seradge³²⁴ empleó el peri-

condrio para la reparación de diversas lesiones del cartílago articular de las articulaciones de los dedos de la mano.

La aplicación del pericondrio en otras articulaciones fuera de la mano ha sido muy limitada. Tajima³⁴³ lo empleó para la reconstrucción de la articulación témporomandibular. Hvid¹⁵² presentó un caso de un paciente afecto de condromalacia rotuliana postcontusiva en el que el cartílago lesionado fue sustituido por un injerto libre de pericondrio costal. Transcurridos cuatro años fue sometido a una artroscopia que demostró una ligera fibrilación sin apenas diferencias con el cartílago vecino.

Homminga¹⁴⁶ trató 30 lesiones condrales en 25 pacientes mediante recubrimiento con pericondrio costal fijado con tissucol objetivando en 28 casos el relleno con un tejido de características hialinas y buenos resultados en casi todos los pacientes que no se modificaban al año.

Periostio

Experiencia en animales

El doble potencial de diferenciación de las células de la capa profunda del periostio es un hecho ya reflejado.

La primera experiencia de implantación de un injerto libre de periostio dentro de una cavidad articular fue realizada por Rubak³⁰⁵. Creó un defecto condral en el surco patelar de la rodilla de conejos adultos y lo recubrió con un injerto de periostio procedente de la metáfisis proximal interna de la tibia, con su capa profunda mirando hacia la articulación. Las rodillas no fueron inmovilizadas y el sacrificio de los animales se llevó a cabo en diferentes periodos. El aspecto macroscópico fue variando con el transcurso del tiempo y, a partir de la segunda semana aparecía ya recubierto por un tejido de carácter fibroso. Posteriormente adquiría una coloración blanquecina con un ligero halo delimitatorio con el cartílago vecino. El estudio histológico, en la segunda semana, corroboró la presencia de células semejantes a condroblastos y abundante tejido neoformado. Entre la tercera y cuarta semana el tejido era similar a un cartílago joven, con hipercelularidad y un cierto grado de desestructuración. Cuando se aproximaba al año el tejido neoformado ya se asemejaba al cartílago vecino y aparecía la delimitación con el hueso subcondral.

Nuevamente Rubak^{306,307} realizó otras dos experiencias. La primera tenía por objeto demostrar el origen del tejido neoformado. Para ello empleó filtros de Nucleopore para aislar el injerto de periostio en el interior de un defecto osteocondral, observando que el cartílago neoformado procedía del periostio y no del hueso subyacente. En la segunda, el objeto fue ver el efecto de la inmovilización y la movilización en el proceso de neoformación, concluyendo que la inmovilización originaba una inhibición de la neocondrogénesis.

Siguiendo esta última experiencia y bajo la dirección de Salter, O'Driscoll²⁶⁰ introdujo injertos de periostio a modo de cuerpo libre en la rodilla de conejos. Estos eran plicados con la capa profunda del periostio dirigida a la cavidad articular y colocados en dos localizaciones

diferentes. Los conejos fueron divididos en dos grupos y sus rodillas sometidas al efecto de la movilización continua pasiva (MCP) o inmovilizadas en flexión. Entre la tercera y cuarta semana y tras la MCP se obtuvieron unos fragmentos blanquecinos de aspecto cartilaginoso, con condrocitos ovales rodeados de matriz extracelular. Por el contrario, cuando se habían inmovilizado, los fragmentos eran pequeños y sin aspecto cartilaginoso. En el 83% de los injertos sometidos a MCP se observó neocondrogénesis, por sólo el 46% en los injertos de las rodillas inmovilizadas.

O'Driscoll^{261,262} realizó dos nuevas experiencias de reemplazo del cartílago articular por injertos libres de periostio. En la primera experiencia utilizó conejos adolescentes y realizó defectos de 3 mm de profundidad llegando hasta el hueso subcondral en el cóndilo femoral interno con una fresa de 3.5 mm de diámetro. El defecto creado fue reemplazado por un injerto óseo recubierto de periostio invertido, tomado de la metáfisis proximal de la tibia. Los conejos se dividieron en varios grupos y las rodillas fueron sometidas a inmovilización, movilización libre y MCP durante dos semanas. Al cabo de cinco semanas se sacrificaron los animales y se observó que el cartílago hialino era el tejido predominante en el 70% de los tejidos neoformados correspondientes al grupo sometido a MCP y escasamente un 10% en los restantes grupos.

En la segunda creó un gran defecto que abarcaba todo el espesor del cartílago, en el surco intercondíleo femoral de conejos adultos y adolescentes. Los defectos en un grupo fueron recubiertos por periostio colocado con la capa profunda hacia la articulación, en otro grupo fue implantado sin invertirlo y en otro grupo el defecto no se recubrió. Las rodillas fueron sometidas a inmovilización, movilización activa libre intermitente y MCP (durante dos y cuatro semanas). Los resultados histológicos y bioquímicos a las cuatro semanas evidenciaron una franca superioridad en la naturaleza del tejido neoformado en el grupo sometido a MCP durante cuatro semanas.

La calidad del tejido neoformado, al igual que cuando el defecto no es recubierto, puede sufrir ciertas variaciones. O'Driscoll²⁶³ repitió la experiencia anterior de crear un gran defecto y analizó el tejido neoformado transcurrido un año. El estudio comparativo con los resultados obtenidos a las cuatro semanas permitió afirmar que los injertos sometidos a inmovilización y movilización libre presentaban un ligero deterioro del tejido neoformado, hecho que no sucedía con los sometidos a MCP.

En 1987 Jaroma¹⁶¹ realizó defectos en el cartílago rotuliano de conejos y los sustituyó por injertos libres de periostio. Los injertos fueron colocados en un grupo con la capa profunda mirando a la articulación y en otro de manera inversa. El primer grupo fue sometido a inmovilización, mientras que el segundo fue dividido en dos series sometidas a inmovilización y movilización libre respectivamente. Los resultados fueron ligeramente superiores en el primer grupo, en que se implantó el injerto con su capa profunda intraarticular.

En la experiencia de O'Driscoll²⁶⁰, los injertos libres de periostio plicado y colocado como un cuerpo libre neoformaban cartílago hialino en un 59% cuando eran sometidos a MCP y en un

8% si permanecían inmovilizados. Cuando a la inmovilización con yeso se le sumaba la parálisis de los músculos del miembro inferior provocada por la sección de los nervios femoral y ciático, los injertos seguían neoformando cartílago hialino (63% sometidos a MCP, 13% inmovilizados). Esta experiencia sugirió a Delaney⁴⁷ que el potencial condrogénico de las células periósticas de la capa profunda podía ser influenciado por el medio sinovial articular y no exclusivamente por el movimiento.

En un trabajo ya referenciado por tratarse de un estudio comparativo sobre la capacidad condrogénica entre el injerto libre de pericondrio y periostio, Vachon³⁶⁶ afirmó que cuando se introducen fragmentos como cuerpos libres en la cavidad articular, las células de la capa profunda de ambos tejidos son activadas por diferentes causas y adquieren el potencial de neoformar cartílago. La incidencia de neocondrogénesis fue mucho mayor en los injertos de periostio (83.33%) que en los de pericondrio (16.66%), hecho atribuible quizás a la dificultad técnica del despegamiento del pericondrio externo de los caballos.

Vachon^{367,368}, en dos publicaciones distintas, realizó el estudio morfológico y bioquímico del tejido neoformado a partir de injertos de periostio implantados en defectos osteocondrales en la articulación radiocarpiana de caballos. Los injertos fueron colocados con su cara profunda mirando a la articulación, fijados con un adhesivo de fibrina y se sometieron a un programa diario de movilización. Los resultados histológicos, histomorfométricos y bioquímicos demostraron el carácter fibroso del tejido neoformado y no se encontraron diferencias respecto a un grupo control donde sólo se había aplicado el adhesivo de fibrina en el defecto. Mow y colaboradores²⁴⁷, publicaron en 1991 un artículo muy exhaustivo en cuya introducción se comentaban las particulares características del proceso de reparación del cartílago articular, los factores biológicos que se oponen, los efectos del movimiento y presión, la capacidad de los injertos de periostio y pericondrio, el potencial del cultivo celular de condrocitos junto a injertos de periostio, el efecto de la aplicación de determinados factores de crecimiento. En este trabajo presentaron un nuevo modelo de reparación de los defectos osteocondrales. Estos se realizaron en la región posterosuperior del cóndilo femoral interno de la rodilla del conejo y fueron rellenados con un disco, bien de hueso cortical bien de polimetilmetacrilato (PMMA) más polihidroxietilmetacrilato (HTR), envuelto con un fragmento de periostio libre, en el que su capa profunda mira a la articulación. Los animales permanecieron sueltos en sus jaulas y se sacrificaron a las ocho semanas. El análisis histológico, bioquímico y biomecánico del tejido neoformado confirmó la naturaleza cartilaginosa del mismo, pero existían ciertos aspectos que generaban dudas sobre su supervivencia a largo plazo, tales como la unión irregular del tejido de reparación con el cartílago adyacente y la aparición de fenómenos de fibrilación superficial de éste.

Salter³¹⁶ y Moran²³⁹ presentaron una misma experiencia que simulaba el proceso degenerativo rotuliano. Realizaron defectos subcondrales de 3-4 mm de anchura en el cartílago rotuliano de la rodilla de conejos. Estos fueron sometidos a movilización libre o MCP y ésta última proporcionó mejores resultados.

Cebamano⁴³ realizó el estudio histológico e histomorfométrico del tejido obtenido a partir de injertos de periostio y un biomaterial en la rodilla del conejo.

Argün¹¹ comparó los resultados del recubrimiento de defectos condíleos con periostio y con fascia lata encontrando diferencias significativas en la síntesis de colágeno tipo II. Concluyó que el periostio presentaba un potencial condrogénico capaz de dar lugar a cartílago hialino mientras que el tejido fascial produciría un tejido fibrocartilaginoso inmaduro.

Liu²⁰⁰ realizó defectos de 10x5 mm en el surco patelar y comparó los efectos tras el recubrimiento con periostio invertido de la movilización en jaula frente a la inmovilización y la movilización libre fuera de la jaula. Tras el sacrificio a las 4, 8 y 12 semanas, encontró diferencias significativas entre los tres grupos.

Chang⁴⁴ recubrió defectos de 10x8 mm en cóndilo medial de rodillas de cerdo con periostio, obteniendo cartílago maduro a los 3 meses.

García Paño¹⁰³, realizó un estudio sobre 32 conejos adolescentes en los que practicó defectos de 4 mm de diámetro por 3 mm de profundidad sobre el cóndilo interno que fueron recubiertos mediante injertos libres de periostio. El sacrificio se realizó a las 8, 12 y 24 semanas. Tras estudio histológico e histoquímico, objetivó la presencia de tejido fibrocartilaginoso en las rodillas control y de cartílago con características hialinas en el 88% del grupo experimental.

Carranza⁴¹, también con defectos de 4 mm en cóndilo interno objetivó a las 28 semanas relleno por cartilago hialino en el 100% de los casos recubiertos.

Wang³⁷³, sin embargo, recubriendo defectos de espesor completo en cóndilo lateral de rodillas de cerdo y empleando el cóndilo medial como control obtuvo a las 12 semanas tejido fibroso, fibrocartilago o islotes de hueso, pero en ningún caso cartílago hialino.

Katsumi¹⁶⁹ estudió la influencia de la inyección intraarticular de ácido hialurónico sobre la capacidad de formación de cartilago en injertos de periostio en un grupo de 20 conejos, obteniendo casi un 100% de tejido hialino y siendo este de mejor calidad en el grupo inoculado.

Otros autores^{39,40} han comparado experimentalmente el potencial condrogénico del periostio frente al del pericondrio, sin encontrar diferencias significativas en los resultados obtenidos.

Experiencia Clínica

Al igual que sucede con el injerto de pericondrio, la utilización del injerto de periostio en la práctica clínica es bastante limitada.

Ritsilä³⁰¹ presentó la aplicación de injertos libres de periostio tibial y pericondrio costal en tres pacientes afectos de severas lesiones condrales en la rodilla. Al cabo de un año realizó una artroscopia en dichas rodillas y observó la regularidad de la superficie articular. En el estudio histológico del tejido regenerado, tomado mediante biopsia, observó la presencia de cartílago hialino.

En 1990 Hoikka¹⁴³ presentó una larga serie de trece casos afectos de patología degenerativa en el cartílago rotuliano incluyendo los tres primeros pacientes de Ritsilä³⁰¹. Previo al injerto de periostio, la gran mayoría ya habían sido intervenidos con otros procedimientos técnicos y la magnitud de la lesión se determinó mediante una artroscopia. La fijación del injerto en la mitad de los casos se realizó con un adhesivo de fibrina. En la valoración tan sólo apareció un mal resultado.

Niedermann²⁵⁷ publicó los primeros resultados en cuatro pacientes afectos de osteocondritis del cóndilo interno femoral y uno afecto de una osteonecrosis postcortisónica del cóndilo externo. El defecto existente fue recubierto exclusivamente por un injerto libre de periostio invertido y fijado con adhesivo de fibrina (Tiseel[®]). La evolución del proceso reparador fue seguida mediante estudio radiológico y artroscópico a los tres, seis y doce meses, observándose el progresivo endurecimiento del tejido neoforado hasta asemejarse al cartílago vecino.

Korkala^{178,179} reparó tres lesiones condrales rotulianas post luxación rotuliana traumática y tres casos de osteocondritis disecante del cóndilo interno femoral mediante la implantación de un injerto osteoperióstico con la capa superficial enfrentada a la articulación. La impresión subjetiva de los pacientes era satisfactoria en todos los casos, con un seguimiento máximo de cinco años. El examen artroscópico realizado en dos pacientes objetivó una correcta fijación del tejido neoforado y ligera fibrilación en sus márgenes. Posteriormente en 1995¹⁸⁰ empleó el mismo procedimiento para el tratamiento de cinco fracturas osteocondrales de la rodilla, nueve osteocondritis disecantes de cóndilo y tres condromalacias rotulianas obteniendo un único mal resultado, debido al desprendimiento del injerto, tras seis años y medio de seguimiento máximo.

Angermann^{9,10} trató 14 pacientes afectos de osteocondritis rotuliana mediante injertos de periostio. Si bien los resultados clínicos fueron satisfactorios inicialmente, tras un seguimiento máximo de nueve años sólo dos de los pacientes estaban libres de dolor, en un único caso de 12 biopsiados se demostró la presencia de cartílago hialino y seis pacientes desarrollaron artrosis. Similares resultados fueron publicados por Jensen¹⁶⁴ y Madsen²⁰⁴. Este último, en 18 pacientes intervenidos por osteocondritis disecante obtuvo desaparición del dolor sólo en dos casos; en el resto aparecieron contracturas, dolor y sinovitis siendo reoperados 8 de ellos, observándose hipertrofia o exóstosis de la zona trasplantada en 5 casos, sinovitis en 2 y cuerpo libre en uno. Lorentzon²⁰¹ por el contrario, publicó un 96% de resultados excelentes y buenos en una serie de 26 pacientes con defectos condrales rotulianos con un seguimiento medio de 42 meses. La valoración fue clínica y por RNM en todos los casos, artroscópica en siete de ellos y en otros cinco se tomaron biopsias que mostraron la presencia de un tejido de características hialinas. En una serie de 57 pacientes que presentaban también defectos patelares Lorentzon y Alfredson⁴ estudiaron la influencia de la MCP demostrando un 76% de resultados excelentes y buenos en el grupo de MCP frente a sólo un 53% en el grupo que no fue sometido a ella. En otra serie previa⁵ combinaron la plastia perióstica con la

reconstrucción del ligamento cruzado anterior, obteniendo un 86% de resultados clínicos excelentes y buenos con un seguimiento de 31 meses.

En tres recientes publicaciones O'Driscoll²⁶⁸⁻²⁷⁰ realizó una revisión de su utilización en clínica de los injertos de periostio sobre 50 pacientes habiendo indicado la artroplastia con periostio en defectos odteocondrales traumáticos o debidos a osteocondritis disecante con un tamaño mínimo de 10 mm en rodilla, tobillo, codo, hombro y mano tras el fallo de técnicas no invasivas o mínimamente invasivas como la microfractura. En ambos trabajos realizó consideraciones acerca de la importancia de factores tales como el entrenamiento en el procedimiento de toma del injerto, orientación y fijación de la plastia y tratamiento postoperatorio. Justificó el empleo del periostio como tejido condrogénico en el potencial de las células mesenquimales pluripotenciales que contiene y en la capacidad de producción de factores propios de crecimiento (TGF- 1, BMP-2, IGF-1, PTHrP, GDF5, 1 integrinas, CD-RAP y SOX9), considerando como factores que afectaban la condrogénesis factores técnicos (Zona donante, experiencia del cirujano en la toma del periostio, profundidad del defecto, efecto de desecación por la exposición aérea y efecto de la movilidad) y factores biológicos como la edad del paciente, y la etiología y localización de la lesión.

Menisco

La reparación de defectos en el cartílago articular mediante la utilización de menisco demuestra la inquietud por la búsqueda de procedimientos biológicos, alternativos a la cirugía sustitutiva.

En 1982 Heatley¹³⁷ inició el desarrollo de este procedimiento, pero se encontró con la dificultad de no existir un excesivo volumen del sustrato en nuestra economía. Por lo que indica que se debe recurrir a los aloinjertos conservados.

En el campo experimental, Gomar-Sancho¹¹⁴⁻¹¹⁶ demostró la capacidad de sustituir el cartílago empleando injertos autólogos. Observó una firme adhesión al hueso subyacente y demostró su nutrición a través de la vía sinovial mediante marcaje con timidina tritiada.

El empleo de aloinjertos frescos ha dado resultados análogos a los autoinjertos²¹⁶, pero cuando se han utilizado xenoinjertos frescos²¹⁷, conservados por congelación²¹⁷ o conservados en glutaraldehido los resultados han sido francamente negativos, con un alto nivel de rechazos y escasa unión a los tejidos vecinos.

Cultivos hísticos

El aislamiento de condrocitos del cartílago articular fue realizado por Smith³³² en 1965, demostrando in vitro la supervivencia de los mismos a bajas temperaturas. Chesterman⁵⁰ aisló condrocitos del cartílago articular de conejo, retiró la matriz mediante un proceso enzimático (papaína, colagenasa, pronasa) y los injertó en un corte realizado en la superficie articular del

húmero, obteniendo como reparación un tejido fibroso.

Bentley^{21,22} presentó sus experiencias en aislamiento de condrocitos procedentes del cartílago articular y fisario. Observó la escasa supervivencia de los condrocitos articulares y un menor índice de rechazo en los fisarios, cuando eran trasplantados en defectos articulares en los platillos tibiales de conejos. Repitió la experiencia utilizando condrocitos epifisarios con diferente grado de aislamiento, congelados y muertos. Los porcentajes de reparación con presencia de cartílago hialino en ninguno de los casos superó el 53%.

Una de las causas del bajo índice de reparación puede ser la antigenicidad de los condrocitos. En 1974 Elves⁸¹ demostró el papel protector de la matriz cartilaginosa, al demostrar primero la presencia de antígenos con un alto grado de histocompatibilidad con los linfocitos y en segundo lugar la disminución de los antígenos cuando el cartílago era tratado con papaína para el aislamiento de los condrocitos.

Los procedimientos de cultivos celulares aplicados a los condrocitos han permitido aumentar el número de células y mantener su fenotipo. En 1987 se incorporó gel de colágeno^{155,370} que proporciona una mejor fijación y un mejor medio para la síntesis de macromoléculas por la matriz. Desde entonces han sido varios los autores que han empleado el cultivo de condrocitos para el recubrimiento de defectos condrales, hasta su generalización en el empleo en clínica^{28-30,111,113,226,255,284,326}.

Recientemente se han empleado técnicas de cultivo en monocapa de células mesenquimales procedentes de la capa del cambium modificadas genéticamente para la producción de factores de crecimiento (BMP-7). En un trabajo experimental²¹⁸ se ha demostrado la capacidad de osteocondrogénesis de estas células obteniendo reparación completa de defectos osteocondrales.

Transplantes de cartílago

Autotransplantes

Los autotransplantes pueden ser clasificados en cuatro grupos: parciales (de pequeño tamaño), en bloques (la mitad de una de las superficies articulares), hemiarticulares (la totalidad de una de las superficies articulares) y totales (diartrodiales-ambas superficies). Consideraremos parciales a los tres primeros grupos

Parciales

La primera experiencia de autotransplante tuvo lugar a principios de siglo a cargo de Judet¹⁶⁷. Pap²⁷⁹, en 1961, tras realizar en perros diversos modelos de transplantes en la región intercondílea de la rodilla, sugirió que el espesor del injerto tiene una importante influencia en la incorporación y que los mejores resultados se obtienen cuando es menor de 5 mm. El

hueso esponjoso sufre un proceso de necrosis y es reemplazado gradualmente por tejido de granulación e invadido por células del hueso vecino hasta neoformar hueso.

Campbell³⁷ llevó a cabo una experiencia similar en perros al reimplantar porciones del cóndilo interno, correspondientes a la zona de carga, de un espesor no superior a cinco milímetros, como recomienda Pap²⁷⁹. Los resultados obtenidos, transcurridos 500 días fueron generalmente buenos.

El grado de viabilidad de los trasplantes fue analizado por De Palma⁶⁷. Mediante la determinación del porcentaje de incorporación de S³⁵ - Sulfato en los condrocitos halló los mismos valores que en cartílagos sanos.

La reparación de defectos condrales en la rodilla de niños motivó a Benum²³ a realizar defectos osteocondrales cilíndricos en la rodilla de perros jóvenes y recubrirlos con injertos de cartílago fisario tomados de la cresta ilíaca. El objetivo era determinar la capacidad de reparación mediante la determinación de: 1. el efecto del estímulo mecánico sobre el cartílago fisario (cartílago de tracción) cuando era colocado en una superficie de carga y 2. el grado de supervivencia y deterioro del cartílago. Obtuvo una reparación incompleta en los defectos de cuatro milímetros de diámetro, caracterizada por el predominio del tejido fibrocartilaginoso en el centro de los defectos. En un segundo estudio²⁴ sobre 20 perros, empleando la misma metodología determinó no sólo la viabilidad del cartílago transplantado a los 14 meses, sino su capacidad para producir compuestos sulfatados (probablemente condroitín sulfato).

En el terreno clínico Palazzi²⁷⁸ presentó unos excelentes resultados en lesiones articulares reparadas con un injerto osteocondral procedente de la región proximal del cóndilo externo.

El espesor del injerto osteocondral trasplantado ha sido estudiado en el conejo por De la Caffiniere⁶⁴. Después de realizar autotrasplantes de diferente grosor afirmó que, en la práctica clínica humana, el injerto debe ser considerado como un cubo y su tamaño debe guardar esta relación: superficie ósea = superficie cartílago x 4, y por tanto se debe olvidar el espesor de 5 mm. indicado inicialmente como ideal por Pap²⁷⁹.

Completo

Después de las ya referidas experiencias de autotrasplantes parciales, diferentes autores han realizado trasplantes completos articulares. El tamaño, localización, inmovilización, tiempo de permanencia y edad del animal condicionan la supervivencia del trasplante y fundamentalmente es el stress mecánico anormal la principal causa de la destrucción articular.

Gracias a las nuevas técnicas microquirúrgicas, Goldberg¹¹² reimplantó rodillas de perros, amputadas parcialmente (respetando nervios y venas). En aquellos casos que sobrevivían, los implantes mostraban una excelente función y el cartílago articular era normal. Cuando realizaba aloinjertos la articulación presentaba defectos en el cartílago y áreas de necrosis ósea.

Alotransplantes

La primera experiencia de aloinjerto fresco fue realizada por Lexer¹⁹⁷ en 1908 y el buen resultado indujo a éste y a otros autores^{34,35,37,118} a profundizar en el estudio de esta línea de investigación. Posteriormente la antigenicidad fue abordada por diversos investigadores^{138,189,208}. Para determinar el poder inmunológico utilizaron diferentes pruebas (migración leucocitaria, ⁵¹Cr citotoxicidad), mientras que para demostrar la viabilidad del injerto utilizaron el S³⁵ - Sulfato, observando que la matriz intracelular actúa a modo de barrera ante la agresión inmunológica.

1.4.3 Colas y adhesivos en la reparación de defectos osteocondrales

Adhesivo de fibrina

La utilización de la fibrina se inició a principios del siglo XX como elemento hemostático. Posteriormente fue empleada en las anastomosis nerviosas y en el anclaje de injertos cutáneos. En 1972 Matras²¹⁹ la usó como adhesivo biológico para unir nervios periféricos en conejos con un crioprecipitado de fibrinógeno.

Los preparados comerciales contienen proteína concentrada (principalmente fibrinógeno y factor XIII), trombina liofilizada, cloruro cálcico y una solución de aprotinina (inhibidor de la fibrinólisis)²⁹⁵. Estas sustancias se mezclan para obtener dos componentes, el adhesivo y la solución de trombina. Para la preparación del adhesivo, la proteína concentrada es disuelta con la aprotinina. La trombina, a su vez es reconstituida con la solución de cloruro cálcico. La mezcla de estos dos elementos dará al preparado sus características adhesivas.

La utilización del adhesivo de fibrina como elemento de fijación de injertos de periostio en el tratamiento de la osteocondritis disecante y osteonecrosis de rodilla fue realizada por primera vez por Niedermann²⁵⁷. Posteriormente ha sido utilizado de manera experimental en la reparación de defectos condrales y osteocondrales con injertos de pericondrio autólogo^{145,276,379}, xenoinjerto de pericondrio¹⁴⁷, e injertos de periostio^{367,368}.

Cianoacrilatos

Los cianoacrilatos han sido utilizados como adhesivos de tejidos blandos, piel, tendones²⁷ y en la reconstrucción de fracturas osteocondrales^{130,375}. Inicialmente los resultados fueron considerados satisfactorios, pero posteriormente, la aparición de infecciones y desplazamientos secundarios modificaron esta impresión. El grado de compatibilidad de estas sustancias ha cuestionado la utilización de las mismas⁷⁹. La aparición de fenómenos inflamatorios y reacciones a cuerpo extraño ha obligado a realizar modificaciones en su cadena estructural, surgiendo

así los butilcianoacrilatos y los isobutilcianoacrilatos, que presentan una menor toxicidad resultando relativamente inocuos para hueso y cartílago¹³⁰.

1.4.4 Comportamiento mecánico del tejido de reparación

El tejido de reparación de las lesiones condrales y osteocondrales, tanto espontánea como tras el empleo de diversos métodos de sustitución, ha sido objeto de numerosos estudios histológicos, histomorfométricos, histoquímicos e inmunohistoquímicos. Sin embargo, son escasos los trabajos publicados en la literatura que hacen referencia a sus características mecánicas.

Coletti⁵⁶ comparó el comportamiento físico del cartílago normal con el del fibrocartílago obtenido en superficies de artroplastia en la articulación metatarsal de conejos maduros tras reseca el extremo proximal de la primera falange. Empleó un sistema de indentación para determinar la deformación a compresión bajo carga constante del tejido tras aplicar cargas de diversas magnitudes. Las curvas de carga-deformación mostraban una respuesta viscoelástica con deformación instantánea (elástica) y creep (viscoelástico). Ambas deformaciones fueron mayores en la superficie de artroplastia que en el cartílago normal para todas las cargas aplicadas demostrando una mayor rigidez del cartílago normal. Estas diferencias aumentaban significativamente en función de la carga y mostraron una superioridad del cartílago para resistir y recuperarse de las deformaciones rápidas y repetitivas.

El primer análisis mecánico in situ del tejido de reparación a partir de defectos osteocondrales de pequeño tamaño fue realizado por Whipple en cerdos. Para ello creó en la rodilla defectos circulares de 2 a 3 mm de diámetro y defectos rectangulares de 60 a 150 mm². Los animales fueron sacrificados a los siete meses y se empleó una técnica de indentación para calcular el módulo agregado, la relación de Poisson y la permeabilidad del cartílago sano, del tejido de reparación y del cartílago adyacente a los defectos. El estudio histológico demostró la presencia de fibrocartílago en todos los casos. Los datos obtenidos mostraron una mayor permeabilidad y un menor módulo agregado en este tejido, concluyendo que el fibrocartílago de reparación presentaba un comportamiento mecánico inferior al del cartílago normal.

El estudio mecánico del tejido de reparación a partir de injertos de pericondrio fue realizado por Woo³⁸¹, Kwan¹⁸⁴ y Coutts⁵⁹. Todos ellos emplearon el mismo dispositivo sinusoidal de cizallamiento dinámico basado en el diseño de Miles²²⁷ para calcular el módulo complejo de cizallamiento. Los defectos, de 4 mm de diámetro y que afectaban al hueso subcondral, fueron realizados en el cóndilo medial de la rodilla del conejo adulto y rellenados mediante un injerto osteopericondrial en forma de cilindro introducido a presión (plugs). Woo y Kwan emplearon movilización continua pasiva en un régimen de 8 horas diarias durante dos semanas, mientras que Coutts empleó el mismo régimen pero aplicándolo únicamente cinco días por semana. El sacrificio de los animales se practicó en todos los experimentos en periodos variables hasta las 26 semanas en el trabajo de Woo y hasta las 52 semanas en los de Kwan y Coutts. Woo no observó diferencias histológicas ni mecánicas dependientes del tipo de movilidad. Kwan objetivó mejores resultados histológicos al año en el grupo de MCP pero con un comporta-

miento mecánico idéntico al de MAI. Coutts tampoco observó diferencias entre ambos grupos en ninguna de sus características. Todos ellos concluyeron que el cartílago de características hialinas a partir de la reparación de defectos osteocondrales mediante injertos de pericondrio invertido presentaba un comportamiento mecánico similar al del cartílago normal que no se deterioraba con el tiempo. Ninguno de estos autores realizó el estudio mecánico de aquellos casos en los que aparecía un tejido de características no hialinas.

El único trabajo hallado que estudió el comportamiento mecánico del tejido regenerado a partir de injertos de periostio invertido fue elaborado por Mow y colaboradores²⁴⁷ en 1991. En este estudio experimental, se realizaron defectos de 4x4 mm en el cóndilo medial del fémur de 55 conejos albinos maduros, que fueron rellenados mediante un disco compuesto por hueso cortical envuelto en periostio invertido o bien con un composite de la misma morfología constituido por polimetilmetacrilato más polihidroxietilmetacrilato envuelto de la misma manera en una capa de periostio invertido. Tras 8 semanas se realizó estudio histológico e histoquímico observándose un 70% de resultados con tejido de características hialinas. El estudio mecánico de este tejido y del cartílago control se realizó mediante una prueba de indentación bifásica para medir la conducta de creep bifásico y en concreto el módulo agregado, la relación de Poisson y la permeabilidad tisular. Los resultados mostraron la ausencia de diferencias significativas entre los parámetros obtenidos a partir del tejido hialino regenerado con respecto al cartílago control.

