

Aplicación de células troncales en patología de rodilla

M.Á. Ruiz Ibán¹, J. Díaz Heredia¹, S. Moros Marco², F.J. Lozano Moreno³, H. Gómez Santos¹, F. González Lizán¹

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. ¹ Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ² Hospital MAZ. Zaragoza. ³ Complejo Hospitalario Universitario. Badajoz

Correspondencia:

Miguel Ángel Ruiz Ibán

Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar Viejo, km 9. 28034 Madrid

Correo electrónico: drMRI@hotmail.com

Las células troncales (CT) son células que tienen la capacidad de perpetuarse en cultivo, de autorrenovarse y diferenciarse a estirpes celulares distintas. De todos los tipos de CT existentes, las CT mesenquimales adultas (CTM) se pueden extraer de múltiples tejidos y se presentan como una buena alternativa para el tratamiento de la patología de rodilla.

Se han utilizado CTM para el tratamiento de defectos meniscales, como sustrato celular para poblar injertos meniscales de diferentes orígenes y para suplementar suturas meniscales en zona avascular. Todos estos estudios, en fase preclínica, son prometedores.

En las lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA), y de forma todavía experimental en animales, se han usado CTM para intentar obtener una reparación de lesiones parciales del LCA y para mejorar las posibilidades de integración de aloinjertos y de injertos sintéticos de distintas naturalezas con cierto éxito.

Es en el campo de las lesiones condrales donde se ha realizado, por parte de algunos pioneros, el salto a la clínica. Los primeros estudios en humanos sugieren que las CTM son una alternativa válida a las terapias con condrocitos autólogos, pero está por demostrar que sean mejores que este tipo de tratamiento ya establecido.

Palabras clave: Célula troncal. Célula madre. Rodilla. Ligamento cruzado anterior. Cartílago. Menisco.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años se está produciendo una progresiva implantación de técnicas y tratamientos basados en los descubrimientos de biología molecular y celular realizados en la segunda mitad del siglo XX. Estas estrategias te-

The use of stem cells in pathology of the knee

A stem cell is a cell that has long term viability in culture, has autorenewing capabilities and can differentiate into different cellular lines. Of all the existing SC, adult mesenchymal SC (MSC) can be obtained from many different tissues and are considered a good alternative for the treatment of knee problems.

MSC have been used for the treatment of meniscal defects, as a cell substrate to populate different meniscal scaffolds and to supplement meniscal repairs in the avascular zone. All these studies, in the preclinical phase, show promising results.

In anterior cruciate ligament (ACL) injuries, MSC have been used in animals to try to obtain healing of partial ACL tears and to increase the integration chances of allografts and synthetic grafts of different origin with some success.

It is on the field of chondral lesions that some pioneering work has been done in humans. The first clinical studies suggest that MSC may be a valid alternative to autologous chondrocyte therapy, but it is still to be shown that this new cell therapy is better than the established chondrocyte treatment.

Key words: Stem cell. Knee. Anterior cruciate ligament. Meniscus. Cartilage.

rápeticas supondrán sin duda en los próximos años una revolución para la práctica médica solo comparable a la producida por la introducción de las técnicas de asepsia en el campo de la cirugía. Uno de los puntales de esta nueva medicina es el uso de células con capacidad regenerativa para tratar lesiones tisulares. Las cé-

lulas troncales (CT) presentan unas características singulares que las hacen ideales para tratar lesiones en los tejidos.

El objeto de este texto es revisar someramente las aplicaciones actuales (ya sean en fase experimental o clínica) de las terapias celulares con CT en patología musculoesquelética no degenerativa de la rodilla.

CÉLULAS TRONCALES: CONCEPTO Y TIPOS

Las CT se encuentran en todos los organismos multicelulares. Dado que su definición a partir de sus marcadores de superficie u otras características es difícil, debido a que presentan gran variabilidad⁽¹⁾, la tipificación de una CT como tal se hace en función de que presenten las siguientes características fenotípicas: se pueden dividir por mitosis y ser viables a largo plazo en cultivo, presentan la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células especializadas de líneas celulares distintas y pueden autorrenovarse para producir más CT.

En los mamíferos, hay dos grandes tipos de CT: las CT embrionarias, que son aisladas de la masa celular interna del blastocisto y las CT adultas, que se encuentran en diversos tejidos. En los organismos adultos, las CT y células progenitoras actúan como un sistema de reparación para el cuerpo, siendo actores principales en la reposición de los tejidos adultos. En el desarrollo del embrión, las CT pueden diferenciarse en todas las células especializadas (por lo que son llamadas células pluripotentes) y además pueden mantener la rotación normal de los órganos de regeneración, como la sangre, la piel o los tejidos intestinales.

La investigación en CT surgió a partir de los resultados de McCulloch y Till en los años 60⁽²⁾. Un avance significativo, y que abre unas posibilidades impresionantes, consiste en la posibilidad de inducir a células adultas normales a que se desdiferencien y se conviertan en CT con todas sus características⁽³⁾. Este proceso, denominado reprogramación celular, permite obtener células madre con capacidad de diferenciarse a líneas celulares distintas de las de la célula adulta primigenia.

Las CT adultas se encuentran distribuidas por toda la economía del cuerpo y tienen la ventaja de que su extracción y cultivo no encuentra

las cortapisas éticas que tiene las células embrionarias. Existen muchos tipos de CT adultas (hematopoyéticas, mamarias, intestinales, mesenquimales, endoteliales, neurales, del tracto olfatorio, de la cresta neural, testiculares...). Todas exhiben las características típicas de capacidad de autoregeneración, potencial multidiferenciador (pueden diferenciarse a líneas celulares distintas) y capacidad para la transdiferenciación (se diferencian a líneas celulares de capas germinales distintas a la de origen)⁽⁴⁾.

Las CT mesenquimales (CTM) son las que se utilizan habitualmente en el tratamiento de la patología de rodilla y han sido extraídas con éxito de muy distintas localizaciones como la médula ósea, la grasa^(5,6), la sinovial⁽⁷⁾, el ligamento cruzado anterior (LCA)⁽⁸⁾, el periostio⁽⁹⁾ y el menisco⁽¹⁰⁾.

Existe controversia sobre qué CTM son las ideales para obtener efectos terapéuticos específicos. Aunque todas la CTM independientemente de su zona de obtención presentan características comunes⁽¹⁰⁾, se ha sugerido que, dependiendo de su origen, algunas líneas celulares tendrían más potencial reparador para lesiones específicas. Parece, por ejemplo, que las células sinoviales presentan ciertas ventajas respecto a las CTM de médula ósea en el tratamiento de defectos cartilaginosos⁽¹¹⁾ y éstas a su vez pueden ser mejores que las de origen adiposo⁽¹²⁾. Estas ventajas no han sido dilucidadas suficientemente *in vivo* y se deben de poner en contraste con las dificultades de obtención que determinadas líneas celulares puedan tener, por ejemplo, la obtención de CTM sinoviales en cantidades suficientes es considerablemente más difícil que la obtención de CTM de médula ósea y éstas, a su vez, se obtienen con más dificultad y morbilidad que las purificadas de tejido adiposo.

Por último, se debe de tener en cuenta que los mecanismos naturales de regeneración tisular se basan en el reclutamiento de CT locales, por lo que una alternativa a la adición de CT desde el exterior (ya sea alógenas o autógenas pero purificadas *ex vivo*) es el uso de estrategias moleculares específicas que se centren en conseguir un reclutamiento eficaz de las CT locales que están disponibles⁽¹³⁾.

Las CTM se utilizan ya en otros campos de la medicina con éxito. Los estudios preliminares en humanos son prometedores en el tratamiento de defectos óseos en calota craneal⁽¹⁴⁾,

en la curación de fistulas en enfermedad de Crohn⁽¹⁵⁾ y en la terapia regenerativa del músculo cardíaco⁽¹⁶⁾. Sin embargo, los resultados inicialmente alentadores de estas terapias en lesiones medulares⁽¹⁷⁾ no han sido refrendados por los últimos ensayos clínicos.

CT EN PATOLOGÍA MENISCAL

Los meniscos son piezas esenciales en la función de la rodilla y son objeto frecuente de lesión. La resección meniscal tiene efectos deletéreos bien conocidos y, cuando existe un defecto estructural significativo del menisco, la aparición de cambios degenerativos en la rodilla es sólo cuestión de tiempo⁽¹⁸⁾, por lo que el cirujano debe de intentar conservar la mayor parte posible de menisco. Sin embargo, el tejido meniscal tiene un potencial regenerador muy escaso debido a su pobre celularidad y, en la zona central avascular, a la ausencia de vasos y de las CTM que se hallan en ellos. Por todo esto, las terapias regenerativas celulares tienen un campo de aplicación especialmente significativo en la patología meniscal. En ese sentido se han utilizado CTM (aún en fase experimental) tanto para el tratamiento de defectos tisulares como para mejorar las posibilidades de reparación tras una sutura meniscal. En la **Tabla 1** se puede apreciar un resumen de las aplicaciones, todavía en fase preclínica, de las CTM en patología meniscal.

Distintos autores⁽¹⁹⁻²¹⁾ han administrado CTM de médula ósea (CTM-MO) o de sinovial (CTM-S) directamente dentro de la articulación en inyección a animales meniscectomizados. Murphy y cols.⁽²¹⁾ inyectaron CTM-MO en cabras a las que se les había seccionado el LCA y resecado el menisco interno; apreciaron regeneración local del menisco resecado, con aparición de células meniscales derivadas de las CTM inyectadas y efecto protector respecto al desarrollo de artrosis precoz. Agung y cols.⁽¹⁹⁾ causaron lesiones en el cuerno anterior del menisco interno en ratas y, tras inyectar CTM-S en la articulación, encontraron tropismo de las CTM a la zona del menisco lesionado. Por último Horie y cols.⁽²⁰⁾, tras inyectar CTM-MO en ratas meniscectomizadas objetivaron regeneración del menisco resecado, así como persistencia a largo plazo de las CTM en las rodillas lesionadas.

Un abordaje alternativo es el uso de CTM en un andamiaje. Se han utilizado *in vivo* con éxito aloinjertos de menisco decelularizados⁽²²⁾ sembrados con CTM-MO, apreciando mejor protección de la superficie articular y expresión de colágeno tipo II. Otros autores⁽²³⁾ han usado andamiajes de ácido hialurónico-gelatina precultivados *ex vivo* con CTM e implantados con éxito en defectos meniscales en ratas. También Baker y cols. han explorado las posibilidades de sembrar *ex vivo* CTM-MO en implantes de polipropilactona^(24,25), pudiendo observar repoblación del andamiaje con fibrocondrocitos, mejoría de las características mecánicas del injerto y posibilidad de reproducir la estructura tridimensional del menisco nativo. En un estudio *ex vivo* se utilizaron CTM-MO en un andamiaje de colágeno entre discos de menisco avascular para simular el posible efecto de un implante de este tipo en una sutura meniscal, encontrando un incremento de resistencia a la tracción⁽²⁶⁾. Sin embargo, no hay todavía experiencia para el uso en humanos de este tipo de técnicas sobre los implantes acelulares disponibles⁽²⁷⁾.

La adición de CTM a la reparación de lesiones meniscales es otra alternativa terapéutica que se está investigando en animales. Dutton y cols.⁽²⁸⁾ realizaron roturas radiales en zona avascular de meniscos de cerdo y la adición de CTM-MO fue parcialmente efectiva en su reparación. Los autores hemos utilizado con éxito CTM adiposas como terapia complementaria a la sutura de roturas longitudinales centrales de menisco de conejo, tanto en lesiones agudas como crónicas (**Figura 1**)^(29,30).

CT EN LESIONES LIGAMENTOSAS

Las lesiones ligamentosas, en particular las del LCA, suponen un porcentaje significativo de los problemas que trata el cirujano de rodilla. Las peculiaridades del LCA (recorrido intraarticular con envuelta sinovial) hacen que la reparación primaria fracase casi siempre por lo que las técnicas de reconstrucción del LCA se hacen necesarias. Estos procedimientos son intervenciones de éxito que se realizan con mucha frecuencia, pero presentan resultados limitados, sobre todo en pacientes con altos requerimientos funcionales⁽³¹⁾.

El uso de técnicas de biología molecular que mejoren los resultados de las reconstrucciones

TABLA 1

USOS PRECLÍNICOS DE CTM EN PATOLOGÍA MENISCAL

Autor	Animal	Modelo experimental	CTM utilizada	Resultados
Inyección directa de CTM en la articulación				
Murphy, 2003 ⁽²¹⁾	Cabra	Sección LCA y meniscectomía	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Regeneración local del menisco resecado. – Células meniscales derivadas de las CTM. – Efecto protector respecto al desarrollo de artrosis.
Agung, 2006 ⁽¹⁹⁾	Rata	Lesión cuerno anterior MI	CTM-S	<ul style="list-style-type: none"> – Tropismo de las CTM a la zona del menisco lesionado.
Horie, 2009 ⁽²⁰⁾	Rata	Meniscectomía	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Regeneración del menisco resecado. – Persistencia a largo plazo de las CTM en las rodillas lesionadas.
Uso de las CTM para suplementar andamiajes				
Yamasaki, 2008 ⁽²²⁾	Rata	Andamiaje de aloinjerto de menisco decelularizado	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Protección de la superficie articular. – Expresión de colágeno tipo II.
Angele, 2008 ⁽²³⁾	Rata	Andamiajes de ácido hialurónico-gelatina precultivados <i>ex vivo</i> con CTM e implantados	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Buena integración. – Síntesis de colágeno tipo II. – Células meniscales derivadas de las CTM.
Baker, 2007 ^(24,25)	<i>In vitro</i>	Implantes de poli-caprolactona	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Repoblación del andamiaje con fibrocondrocitos. – Mejoría de las características mecánicas del injerto.
Pabbruwe, 2010 ⁽²⁶⁾	<i>In vitro</i>	Andamiaje de colágeno entre discos de menisco avascular	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Incremento de resistencia a la tracción
Uso de las CTM en sutura meniscal				
Dutton, 2010 ⁽²⁸⁾	Cerdo	Sutura de roturas radiales en zona avascular	CTM-MO	Efecto parcial en reparación
Ruiz Ibán, 2011 ⁽²⁹⁻³⁰⁾	Conejo	Sutura de roturas longitudinales en zona avascular	CTM-A	Efecto parcial en reparación

CTM: células troncales mesenquimales; MO: médula ósea; M: músculo; A: tejido adiposo; P-MO: purificado de aspirado de médula ósea; S: sinovial

ligamentosas o, mejor aún, permitan la reparación primaria de las estructuras lesionadas es una alternativa atractiva. En la **Tabla 2** se puede apreciar un resumen de las aplicaciones, to-

avía en fase preclínica, de las CTM en patología del LCA.

Algunos autores han explorado la posibilidad de inyectar CTM directamente en rodillas con

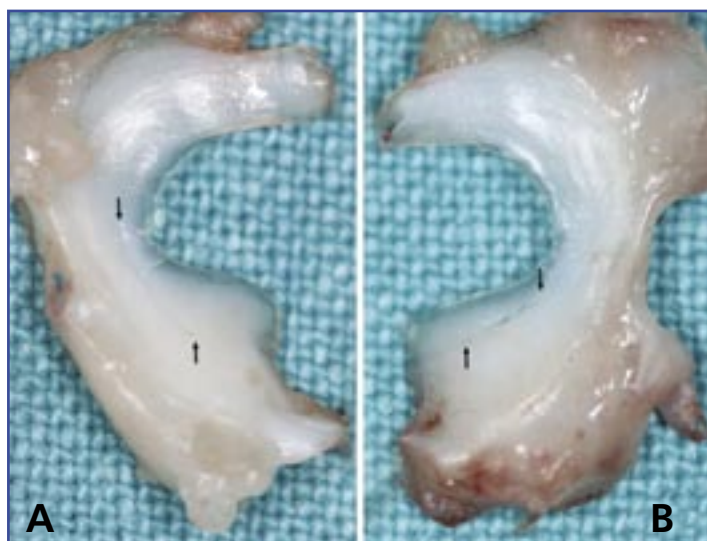


Figura 1. Efecto de la adición de CTM a una lesión meniscal en la zona avascular del menisco interno de conejo. En el menisco A (tratado con CTM) se aprecia una curación casi completa de la lesión, mientras que se observa que la lesión del menisco B (del grupo control) no está reparada claramente en su parte más anterior (marcada entre las flechas).

TABLA 2

USOS PRECLÍNICOS DE CTM EN PATOLOGÍA DEL LCA

Autor	Animal	Modelo experimental	CTM utilizada	Resultados
Inyección directa de CTM en rodillas con lesiones parciales del LCA				
Kanaya, 2007 ⁽³²⁾	Rata	Sección parcial LCA	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de la resistencia tensional. – Regeneración parcial del ligamento. – Mejora del aspecto microscópico.
Oe, 2011 ⁽³³⁾	Conejo	Sección parcial LCA	P-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de la resistencia tensional. – Regeneración parcial del ligamento. – Mejora del aspecto microscópico.
Suplemento de un injerto para cirugía reconstructiva				
Sonn, 2007 ⁽³⁴⁾	Conejo	Aloinjertos de Aquiles	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de la resistencia a la tracción. – Diferenciación condroide en la interfaz osteoligamentaria.
Wei, 2011 ⁽³⁵⁾	Conejo	Aloinjertos de Aquiles	CTM-MO + VEGF y TGF- β	<ul style="list-style-type: none"> – Mejor remodelación tisular. – Mayor resistencia tensional.
Ge, 2005 ⁽³⁶⁾	<i>In vitro</i>	Implantes de ácido poliláctico/poliglicólico	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Diferenciación a fibroblastos – Expresión de colágeno tipo I.
Fan, 2009 ⁽³⁷⁾	<i>In vitro</i>	Implantes de proteínas de seda	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Diferenciación a fibroblastos. – Expresión de colágeno tipo I.
Noth, 2005 ⁽³⁸⁾	<i>In vitro</i>	Hidrogeles de colágeno fijados a tacos de hueso desmineralizado	CTM-MO	<ul style="list-style-type: none"> – Ante el estímulo mecánico las CTM se diferenciaban a fibroblastos. – Síntesis de colágeno en la dirección adecuada.

CTM: células troncales mesenquimales; MO: médula ósea; M: músculo; A: tejido adiposo; P-MO: purificado de aspirado de médula ósea; S: sinovial

TABLA 3

USOS PRECLÍNICOS DE CTM EN PATOLOGÍA CONDRAL

Autor	Animal	Modelo experimental	CTM utilizada	Resultados
Inyección intraarticular de CTM en rodillas con lesión condral				
Mcllwraith, 2011 ⁽⁴³⁾	Caballo	Lesión condral de 1 mes de evolución	CTM-MO	– Mejoría micro/macrocópica de las lesiones.
Ochi, 2008 ^(44,45)	<i>In vitro</i>	CTM marcadas con ferumóxidos y magnetodirijidas	CTM-MO	– Permite dirigir las células así marcadas e inyectadas dentro de una articulación a la zona de cartílago dañada.
Aplicación directa sobre la lesión con control artroscópico				
Fortier, 2010 ⁽⁴⁶⁾	Caballo	Lesión condral aguda	P-MO	– Resultados satisfactorios comparado con microfractura.
Uso de CTM en andamiajes				
Adachi, 2002 ⁽⁴¹⁾	Conejo	Comparado frente a condrocitos maduros	CTM-MO	– Pequeñas diferencias entre los dos grupos celulares.
Yan, 2007 ⁽⁴²⁾	Conejo	Comparado frente a condrocitos maduros	CTM-M	– Pequeñas diferencias entre los dos grupos celulares.

CTM: células troncales mesenquimales; MO: médula ósea; M: músculo; A: tejido adiposo; P-MO: purificado de aspirado de médula ósea; S: sinovial

lesiones parciales del LCA y han obtenido resultados esperanzadores en ratas⁽³²⁾ con aumento de la resistencia tensional, regeneración parcial del ligamento y mejora significativa del aspecto microscópico. Estos resultados se han reproducido incluso usando purificados de médula ósea sin cultivo previo⁽³³⁾.

Otra opción atractiva es usar CTM para suplementar un aloinjerto usado en una cirugía reconstructiva. Se han usado con éxito CTM como suplementos a aloinjertos de Aquiles para lesiones de LCA en conejos. Sonn y cols.⁽³⁴⁾ apreciaron un aumento de la resistencia a la tracción de la unión tendón-hueso y la característica diferenciación condroide en la interfaz osteoligamentaria que es signo de una integración de alta calidad. Wei y cols.⁽³⁵⁾ modificaron genéticamente CTM-MO mediante transfección viral para sobreexpresar los genes del factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento transformante- β , obteniendo mejor remodelación tisular y mayor resistencia tensional.

Otros autores han colocado CTM en injertos

de orígenes alternativos como ácido poliláctico/poliglicólico⁽³⁶⁾, o proteínas de seda⁽³⁷⁾ para intentar obtener nuevos ligamentos con éxito, consiguiendo que las células se diferenciases a fibroblastos y expresasen colágeno tipo I. Noth y cols.⁽³⁸⁾ crearon hidrogeles de colágeno fijados a tacos de hueso desmineralizado que remediaban la estructura de un injerto hueso-tendón-hueso de tendón rotuliano y sembraron la matriz gelatinosa con CTM procedentes de MO; tras cultivarlos durante dos semanas, sometieron a tracción intermitente el constructo y apreciaron que, ante el estímulo mecánico, las CTM se diferenciaban a fibroblastos y comenzaban a sintetizar colágeno en la dirección adecuada.

CT EN LESIONES CONDRALES

Las lesiones condrales localizadas son la única indicación en patología musculoesquelética en que una terapia celular (el trasplante de condrocitos autólogos) puede considerarse una terapia establecida⁽³⁹⁾.

TABLA 4				
USOS CLÍNICOS DE CTM EN PATOLOGÍA CONDRAL				
Autor	Localización	Sistema de implantación	CTM utilizada	Resultados
Casos clínicos				
Wakitani, 2004 ⁽⁵⁰⁾	Rótula	Andamiaje de colágeno y parche de periostio	CTM-MO	Bueno
Kuroda, 2007 ⁽⁵¹⁾	Cóndilo Femoral medial	Andamiaje de colágeno y parche de periostio	CTM-MO	Bueno
Series de casos clínicos				
Wakitani, 2007 ⁽⁴⁹⁾	Patelo-femoral	Andamiaje de colágeno y parche de periostio	CTM-MO	Bueno
Buda y cols. ⁽⁴⁸⁾	Cóndilo Femoral	Andamiaje de gelatina con control artroscópico	P-MO	– Buenos resultados clínicos. – Buenos resultados en resonancia magnética.
Estudios de cohortes				
Wakitani, 2002 ⁽⁴⁷⁾	Cóndilo Femoral medial	Andamiaje de colágeno y parche de periostio vs. control sin células	CTM-MO	– Éxito clínico limitado. – Aspecto artroscópico y microscópico favorable al grupo con CTM.
Nejandic, 2010 ⁽⁵²⁾		Comparadas con condrocitos autólogos con parche de periostio	CTM-MO	– No diferencias clínicas significativas – En algunos aspectos marginales, las CTM cierta ventaja

CTM: células troncales mesenquimales; MO: médula ósea; M: músculo; A: tejido adiposo; P-MO: purificado de aspirado de médula ósea; S: sinovial

Las CTM presentan, en teoría, algunas ventajas que las pueden hacer más adecuadas que los condrocitos⁽⁴⁰⁾, ya que en principio tendrían una mayor capacidad para reconstruir el complejo cartílago-hueso subcondral y es posible que se obtuviese un cartílago hialino de mejor calidad; además, se evitaría tener que tomar cartílago sano; por último, las CT tienen una mayor capacidad de expansión en cultivo, siendo más fácil obtener grandes cantidades de células para su implante. Estas supuestas ventajas han sido exploradas en modelos animales comparando CTM musculares⁽⁴¹⁾ o CTM-MO⁽⁴²⁾ con condrocitos maduros en andamiajes idénticos. Ambos autores encontraron sólo pequeñas diferencias entre los dos grupos celulares. En la **Tabla 3** se expone un resumen de las aplica-

ciones, todavía en fase preclínica, de las CTM en patología condral; en la **Tabla 4** se pueden observar las aplicaciones ya ensayadas en seres humanos.

Dado que las CTM tienen una capacidad proliferativa superior a los condrocitos y presentan tropismo y adherencia a las zonas lesionadas, su aplicación mediante inyección intraarticular directa aislada es una alternativa que puede tener resultado. McIlwraith y cols.⁽⁴³⁾ inyectaron grandes cantidades de CTM obtenidas de MO en rodillas de caballos con lesiones condrales de 1 mes de evolución y apreciaron mejoría micro/macrocópica de las lesiones. El grupo de Mitsuho Ochi en Hiroshima⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾ lleva años perfeccionando un sistema de marcado de las CTM con ferumóxidos, un marcador magné-

tico biocompatible que permite dirigir las células así marcadas e inyectadas dentro de una articulación a la zona de cartilago dañada, mediante la aplicación de campos magnéticos directores en un sofisticado aparato de resonancia magnética.

Fortier y cols.⁽⁴⁶⁾ exploraron la utilidad de aplicar con control artroscópico concentrados de aspirados de médula ósea en lesiones condrales en rodilla de caballo y lo compararon con la técnica de microfractura, obteniendo resultados satisfactorios.

Es en el tratamiento de las lesiones condrales en la única patología de rodilla en la que se han usado CTM en humanos. Wakitani y cols.⁽⁴⁷⁾, en 2002, usaron CTM obtenidas de MO en un andamiaje de colágeno y protegidas por un parche de periostio para tratar rodillas con artrosis medial y lesiones en el cóndilo femoral medial y lo compararon con un grupo control sin células. Aunque sólo obtuvieron un éxito limitado desde el punto de vista clínico al año, el aspecto artroscópico y microscópico del tejido regenerado era muy favorable al grupo tratado con CTM. Buda y cols.⁽⁴⁸⁾ presentaron una serie de 20 casos en los que trataron lesiones condrales grado III-IV con aspirados de médula ósea en un andamiaje de gelatina y colocados con control artroscópico, obteniendo buenos resultados clínicos y en resonancia magnética. Además, otros autores han presentado casos clínicos sueltos en los

que usaban CTM para tratar defectos condrales localizados⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Por último, Nejangic y cols.⁽⁵²⁾ realizaron un estudio observacional de cohortes en el que comparaba una terapia con condrocitos autólogos de primera generación (con parche de periostio) con un procedimiento similar, pero usando CTM obtenidas de MO, y no apreciaron diferencias clínicas significativas entre los dos grupos, aunque había algunos aspectos marginales en los que CTM parecían tener cierta ventaja, principalmente su efectividad en pacientes mayores de 45 años.

CONCLUSIONES

Las terapias con CTM se presentan como una alternativa de futuro para el tratamiento de las lesiones de rodilla. Los resultados preclínicos actuales sugieren que pueden considerarse una opción válida para suplementar el tratamiento de lesiones meniscales y la reparación del LCA o su sustitución con injertos alogénicos o xenogénicos. Son necesarios, sin embargo, más estudios preclínicos para poder empezar a realizar ensayos en humanos.

En las lesiones condrales su uso en humanos ha empezado a desarrollarse pero todavía no existe evidencia de que las terapias con CTM presenten ventajas selectivas respecto a las terapias con condrocitos autologos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003; 349 (3): 267-74.
2. Becker AJ, Mc CE, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963; 197: 452-4.
3. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126 (4): 663-76.
4. Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105 (3): 369-77.
5. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med* 2005; 54 (3):132-41.
6. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13 (12): 4279-95.
7. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, et al. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (8) :1928-42.
8. Matsumoto T, Ingham SM, Mifune Y, et al. Isolation and Characterization of Human Anterior Cruciate Ligament-Derived Vascular Stem Cells. *Stem Cells Dev* 2011.
9. Fukumoto T, Sperling JW, Sanyal A, et al. Combined effects of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1 on periosteal mesenchymal cells during chondrogenesis in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11 (1): 55-64.
10. Segawa Y, Muneta T, Makino H, et al. Mesenchymal stem cells derived from synovium, menis-

- cus, anterior cruciate ligament, and articular chondrocytes share similar gene expression profiles. *J Orthop Res* 2009; 27 (4): 435-41.
11. Park J, Gelse K, Frank S, et al. Transgene-activated mesenchymal cells for articular cartilage repair: a comparison of primary bone marrow-, perichondrium/periosteum- and fat-derived cells. *J Gene Med* 2006; 8 (1): 112-25.
 12. Nimura A, Muneta T, Koga H, M et al. Increased proliferation of human synovial mesenchymal stem cells with autologous human serum: comparisons with bone marrow mesenchymal stem cells and with fetal bovine serum. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (2): 501-10.
 13. Chen FM, Wu LA, Zhang M, et al. Homing of endogenous stem/progenitor cells for in situ tissue regeneration: Promises, strategies, and translational perspectives. *Biomaterials* 2011; 32 (12): 3189-209.
 14. Lendeckel S, Jodicke A, Christophis P, et al. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32 (6): 370-3.
 15. García-Olmo D, Herreros D, Pascual I, et al. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52 (1): 79-86.
 16. Choi YH, Kurtz A, Stamm C. Mesenchymal stem cells for cardiac cell therapy. *Hum Gene Ther* 2011; 22 (1): 3-17.
 17. Park JH, Kim DY, Sung IY, et al. Long-Term Results of Spinal Cord Injury Therapy using Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow in Humans. *Neurosurgery* 2011.
 18. Shelbourne KD, Dickens JF. Joint space narrowing after partial medial meniscectomy in the anterior cruciate ligament-intact knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2007; 15 (9): 519-24.
 19. Agung M, Ochi M, Yanada S, et al. Mobilization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into the injured tissues after intraarticular injection and their contribution to tissue regeneration. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2006; 14 (12): 1307-14.
 20. Horie M, Sekiya I, Muneta T, et al. Intra-articular Injected Synovial Stem Cells Differentiate into Meniscal Cells Directly and Promote Meniscal Regeneration Without Mobilization to Distant Organs in Rat Massive Meniscal Defect. *Stem Cells* 2009; 27 (4): 878-87.
 21. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, et al. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48 (12): 3464-74.
 22. Yamasaki T, Deie M, Shinomiya R, et al. Transplantation of Meniscus Regenerated by Tissue Engineering With a Scaffold Derived From a Rat Meniscus and Mesenchymal Stromal Cells Derived From Rat Bone Marrow. *Artificial Organs* 2008; 32 (7): 519-24.
 23. Angele P, Johnstone B, Kujat R, et al. Stem cell based tissue engineering for meniscus repair. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2008; 85A (2): 445-55.
 24. Baker B, Mauck R. The effect of nanofiber alignment on the maturation of engineered meniscus constructs. *Biomaterials* 2007; 28 (11): 1967-77.
 25. Baker BM, Shah RP, Huang AH, et al. Dynamic tensile loading improves the functional properties of mesenchymal stem cell-laden nanofiber-based fibrocartilage. *Tissue Eng Part A* 2011; 17 (9-10): 1445-55.
 26. Pabbruwe MB, Kafienah W, Tarlton JF, et al. Repair of meniscal cartilage white zone tears using a stem cell/collagen-scaffold implant. *Biomaterials* 2010; 31 (9): 2583-91.
 27. Pereira H, Frias AM, Oliveira JM, et al. Tissue Engineering and Regenerative Medicine Strategies in Meniscus Lesions. *Arthroscopy* 2011.
 28. Dutton AQ, Choong PF, Goh J, et al. Enhancement of meniscal repair in the avascular zone using mesenchymal stem cells in a porcine model. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92 (1): 169-75.
 29. Ruiz-Ibán MA, Díaz-Heredia J, García-Gómez I, et al. Efecto de la adición de células madre mesenquimales adultas obtenidas de grasa a una sutura meniscal en zona blanca-blanca. Un estudio experimental en conejos. *Cuadernos de Artroscopia* 2008; 15 (1): 7.
 30. Ruiz-Ibán MA, Díaz-Heredia J, García-Gómez I, et al. The Effect of the Addition of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells to a Meniscal Repair in the Avascular Zone: An Experimental Study in Rabbits. *Arthroscopy* 2011.
 31. Warner SJ, Smith MV, Wright RW, et al. Sport-specific outcomes after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2011; 27 (8): 1129-34.
 32. Kanaya A, Deie M, Adachi N, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stromal cells in partially torn anterior cruciate ligaments in a rat model. *Arthroscopy* 2007; 23 (6): 610-7.
 33. Oe K, Kushida T, Okamoto N, et al. New strategies for anterior cruciate ligament partial rupture using bone marrow transplantation in rats. *Stem Cells Dev* 2011; 20 (4): 671-9.
 34. Soon MY, Hassan A, Hui JH, et al. An analysis of soft tissue allograft anterior cruciate ligament reconstruction in a rabbit model: a short-term study of the use of mesenchy-

- mal stem cells to enhance tendon osteointegration. *Am J Sports Med* 2007; 35 (6): 962-71.
35. Wei X, Mao Z, Hou Y, et al. Local administration of TGFbeta-1/VEGF165 gene-transduced bone mesenchymal stem cells for Achilles allograft replacement of the anterior cruciate ligament in rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 406 (2): 204-10.
36. Ge Z, Goh JC, Lee EH. The effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and fascia wrap application to anterior cruciate ligament tissue engineering. *Cell Transplant* 2005; 14 (10): 763-73.
37. Fan H, Liu H, Toh SL, et al. Anterior cruciate ligament regeneration using mesenchymal stem cells and silk scaffold in large animal model. *Biomaterials* 2009; 30 (28): 4967-77.
38. Noth U, Schupp K, Heymer A, et al. Anterior cruciate ligament constructs fabricated from human mesenchymal stem cells in a collagen type I hydrogel. *Cytherapy* 2005; 7 (5): 447-55.
39. Nakamura N, Miyama T, Engbretsen L, et al. Cell-based therapy in articular cartilage lesions of the knee. *Arthroscopy* 2009; 25 (5): 531-52.
40. Khan WS, Johnson DS, Hardingham TE. The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects. *Knee* 2010; 17 (6): 369-74.
41. Adachi N, Sato K, Usas A, et al. Muscle derived, cell based ex vivo gene therapy for treatment of full thickness articular cartilage defects. *J Rheumatol* 2002; 29 (9): 1920-30.
42. Yan H, Yu C. Repair of full-thickness cartilage defects with cells of different origin in a rabbit model. *Arthroscopy* 2007; 23 (2): 178-87.
43. McIlwraith CW, Frisbie DD, Rodkey WG, et al. Evaluation of intra-articular mesenchymal stem cells to augment healing of microfractured chondral defects. *Arthroscopy* 2011; 27 (11): 1552-61.
44. Kobayashi T, Ochi M, Yanada S, et al. A novel cell delivery system using magnetically labeled mesenchymal stem cells and an external magnetic device for clinical cartilage repair. *Arthroscopy* 2008; 24 (1): 69-76.
45. Kobayashi T, Ochi M, Yanada S, et al. Augmentation of degenerated human cartilage *in vitro* using magnetically labeled mesenchymal stem cells and an external magnetic device. *Arthroscopy* 2009; 25 (12): 1435-41.
46. Fortier LA, Potter HG, Riskey EJ, et al. Concentrated bone marrow aspirate improves full-thickness cartilage repair compared with microfracture in the equine model. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92 (10): 1927-37.
47. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, et al. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10 (3): 199-206.
48. Buda R, Vannini F, Cavallo M, et al. Osteochondral lesions of the knee: a new one-step repair technique with bone-marrow-derived cells. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92 Suppl 2: 2-11.
49. Wakitani S, Nawata M, Tensho K, et al. Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees. *J Tissue Eng Regen Med* 2007; 1 (1): 74-9.
50. Wakitani S, Mitsuoka T, Nakamura N, et al. Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: two case reports. *Cell Transplant* 2004; 13 (5): 595-600.
51. Kuroda R, Ishida K, Matsumoto T, et al. Treatment of a full-thickness articular cartilage defect in the femoral condyle of an athlete with autologous bone-marrow stromal cells. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 (2): 226-31.
52. Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study. *Am J Sports Med* 2010; 38 (6): 1110-6.