ACADEMIA DE FARMACIA SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA

La Célula, una oportunidad terapéutica en traumatología

Discurso del

EXCMO. SR. D. PEDRO GUILLÉN GARCÍA

como Académico Correspondiente

Cartagena, 12 de junio de 2012

Palabras de Presentación del Académico Correspondiente
Excmo. Sr. D. Pedro Guillén García
a cargo del Académico de Número
Excmo. Sr. D. Carlos Ferrándiz Araujo

El Dios bíblico hizo al hombre de la tierra, y le dio la tierra al hombre. Cada uno somos parte de la tierra, de nuestra tierra, y cada tierra es parte de sus hombres, decía y repetía uno de nuestros intelectuales recientes más preclaros Alberto Colao. La atracción irreprimible, incontenible por el solar nativo de cada hombre, viva donde viva, ejerza donde ejerza, es fruto del amor. Ya lo precisó el poeta acertadamente: *Geografía es amor*. Y es muy saludable que la primigenia morada del hombre sea amor, –especialmente en estos duros tiempos de generalizado desamor–, y que todos portemos muy adentro algo ancestral de nuestra tierra.

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia.

Excmos. e Iltmos. Sres. Académicos.

Señoras y Señores:

Nuestra bellísima y entrañable madre tierra, enclave privilegiado geoestratégico del sureste de España, nos devuelve, una vez más, a uno de sus más insignes hijos: Pedro Guillén García, hombre de ciencia y hombre lleno de bondad.

Acude gustoso a la llamada sincera de una institución científica murciana –joven heredera de la prestigiosa y primitiva Real Academia Médico-

Farmacéutica de Cartagena a la que en pocos años ha superado– la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia, para incorporarlo a su elenco de académicos. Y a la que yo agradezco el honor de la presentación.

Pedro Guillén (1938), archenero de La Algaida, pedanía desde el año 1630, famosa por sus bosques de ribera de chopos y álamos blancos, por sus ricos y favorables cultivos junto al río Segura, por su feria de ganados, por sus gachasmigas, azuletes y charamitas…, tempranamente sintió la vocación por la medicina, por la ayuda a sus semejantes.

Mi pueblecito se encuentra
en un valle, entre cabezos…
Su gracia son los verdores
y del río los espejos…

(*Mi pueblecico*, Aires Murcianos)

Huertos, naranjos, palmeras,
verdores, casicas blancas…
el río, acequias, brazales…
hilicos de agua…,

(*Los oäsis de Murcia*)

al decir de Vicente Medina, es la escenografía, el paisaje físico en el que Guillén creció. Ambos, poeta y médico, tuvieron al emblemático balneario de Archena como referente en los comienzos de sus vidas, aunque por causas muy distintas, subiendo al mismo durante varios años. Pedro, para aprender y formarse junto al prestigioso médico don Pedro Giménez, sucesor de los clásicos directores del establecimiento minero-medicinal: Jaime Breix, Juan Alix, Agustín Juan y Poveda…

Y, Vicente vendiendo cantares y pliegos de cordel en el mismo.

Después de realizar los estudios primarios en Archena y el bachiller en el Instituto Alfonso X el Sabio, de Murcia, Pedro cursó la carrera de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid, donde se licenció (1964) y doctoró *cum laude* (1986). Se formó en cirugía ortopédica y traumatología junto a los profesores Martín Lagos, Durán Sacristán y Palacios Carvajal.

Ha sido jefe del Servicio de COT de la Clínica Mapfre durante muchos años y actualmente lo es de la Clínica Cemtro, ambas en Madrid. Preside también la Fundación científica que lleva su nombre.

Sirvan estos datos sólo como hitos de su currículo académico, dejando aparte su labor investigadora que mencionaremos aparte al hilo del tema de su discurso, porque a fuerza de brillante es de una extensión inabarcable para una presentación como la que nos ocupa.

Conocí a Pedro en la década de los 80, en unas Jornadas de la Escuela Catalana de Traumatología del Deporte en el Instituto Policlínico de Barcelona, dirigidas por el Dr. Juan Navés Janer, que en aquel momento llevaba tres mil meniscos intervenidos. Al acabar el curso éste nos invitó con nuestras esposas amablemente a cenar en su casa ofreciéndonos un recital de órgano y regalándonos algunas composiciones suyas. Al enterarse Pedro que yo era de Cartagena, asomó a sus ojos una brillante luz de complicidad por el terruño, y no paró de preguntarme por Murcia, por sus gentes, por nuestra tierra… Y, otra vez con el poeta, me evocó la

Murcia de huertos cuajäos
de naranjos y rosales…
¡Tan lejicos, en el aroma
siento de tus azahäres!...
(Murcia, la de las flores)

Años después, coincidí con él en un Congreso de nuestra Sociedad profesional (SECOT) y, con un grupo de compañeros, le propuse presentarle

para presidente de la misma dado su altísimo nivel científico, lo que humildemente pospuso al encontrarse inmerso en la oposición para profesor titular de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Universidad Complutense, que ganó brillantemente.

Hablar de rodilla es hablar de Pedro Guillén, aunque atienda a todo el conjunto de afecciones del aparato locomotor. Su especial dedicación a la rodilla le ha granjeado innumerables éxitos profesionales sobre todo en deportistas de alta competición, llevándole a codirigir la Escuela de Traumatología del Deporte de la Universidad Católica "San Antonio" de Murcia.

Pero si en él todo es destacable, yo me quedaría con su faceta de investigador, con su línea indagatoria sobre los cultivos de condrocitos en las lesiones del cartílago articular que resume paradigmáticamente con su frase "*la célula es un medicamento*", tema sobre el que va a versar su discurso de ingreso hoy aquí: *La célula, una oportunidad terapéutica en traumatología.*

Efectivamente los condrocitos, células del cartílago, tienen una función de autorreparación que él aplica en el tratamiento de las lesiones articulares en dos variantes: implantación de condrocitos autólogos e igualmente en matriz. Esta última, una evolución de la primera, cultivada en una membrana que, luego, es implantada en el cartílago del paciente, técnica menos invasiva con una recuperación más rápida. Actualmente lleva realizados cerca de 400 implantes en rodilla con un 90% de entre buenos y excelentes resultados, que a continuación detallará.

Mas otras frases suyas han adquirido carta de naturaleza en nuestra especialidad convirtiéndose en *clásicas* como: "*la rotura meniscal causa más discapacidad que la rotura de ligamentos*". O, "*es preferible operar dos veces a un paciente que dejarle sin menisco*", resaltando la importancia de éste, ya que sin él la sobrecarga de la articulación aumenta tres veces más, por lo que siempre, –ya desde mis inicios en la especialidad– procurábamos extirpar cicateramente la lesión meniscal solamente dejando la mayor cantidad posible de menisco. Para él, el menisco es "*como un amigo, si vale más de lo que molesta debes preservarlo*".

Miembro de diversas asociaciones médicas, nacionales e internacionales, conferenciante brillante, participante en innumerables seminarios, jornadas, congresos, symposium de la especialidad y premiado en múltiples ocasiones, siempre estuvo al servicio de Murcia y de los murcianos; y, como amor con amor se paga, le reconocieron con galardones como el de: Hijo Predilecto de Archena, Medalla de Oro de la Región de Murcia, Doctor *honoris causa* por la Universidad Católica *San Antonio* de Murcia, cuando ya lo era por la Constantinian University de Providence (EE.UU.)

Como no podía ser menos, otra institución científica de la tierra, la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia le llamó a su seno y desde su ilustre tribuna disertó varias veces, hablando de *Pseudoartrosis. Estudio histológico, gammagráfico y tratamiento quirúrgico* (1976) o de *Artroscopia de rodilla y otras articulaciones* (1886), dejando bien patente su magisterio.

Bienvenido, pues, Pedro Guillén, hombre bueno, vocacional, perfeccionista, trabajador infatigable (Medalla de Oro al Mérito en el Trabajo), honesto y vitalista a nuestra Academia, que también te sirve para volver a tu tierra –como tantas veces– para recoger la consideración y el afecto de tus paisanos desde la vertiente científica, que, con ser excelente, es superada –como decíamos al principio– por tu bonhomía, lo que constituye el único signo de superioridad entre los humanos.

DISCURSO DEL

EXCMO. SR. D. PEDRO GUILLÉN GARCÍA

ACADÉMICO CORRESPONDIENTE DE LA

ACADEMIA DE FARMACIA SANTA MARÍA DE ESPAÑA

DE LA REGIÓN DE MURCIA

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia,

Ilmas. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,

Excmas. e Ilmas. Autoridades,

Señoras y Señores,

Queridos amigos y compañeros.

Ingresar en esta Academia de Farmacia de Santa María de España de la Región de Murcia tiene para mí un significado muy especial, porque ser acogido por los miembros de tan Docta Institución, uno de los máximos y más importantes exponentes de la profesión farmacéutica española, implica por mi parte una gran responsabilidad.

Nací en la Algaida, pedanía de Archena, un 6 de diciembre de 1938. Me crié rodeado de una gente buena y trabajadora en la fértil vega murciana,

con excelentes frutales y en donde crece todo lo que se siembre, porque gozamos de una magnífica climatología, y si disponemos de agua suficiente nuestras tierras se transforman en un verdadero vergel.

En Archena realicé los estudios primarios y los del bachillerato, como alumno libre, en el Instituto Alfonso X El Sabio. Agradecimiento eterno a mis maestros: José Antonio, Onofre, Joaquín.

Mis padres, que se dedicaron a la agricultura, me inculcaron el amor por el trabajo y el cariño y respeto hacia los demás, y en especial a mis profesores.

El Dr. Pedro Giménez, médico de Archena, me inculcó el amor a la Medicina y siempre actuó como mi mentor y guía. Fue, en gran parte, el causante de que me licenciase y doctorase en esta profesión en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Una vez concluidos los anteriores estudios obtuve, por oposición, la plaza de Profesor de Anatomía y Embriología de dicha Facultad, para especializarme posteriormente en Traumatología del Deporte. Fue, por tanto, desde la Anatomía donde nace mi cariño por el maravilloso mundo de la Traumatología y la Ortopedia. Un gran logro en mi carrera ha sido obtener la Cátedra de Traumatología y Ortopedia de la UCAM, donde gozo de un excelente equipo profesional y humano.

Crecí en el seno de una familia con fuertes raíces cristianas: Unos padres excelentes, Pedro e Isabel, unos hermanos excepcionales: Paco, Gregorio e Isabel y me casé con una gran mujer, una malagueña maravillosa, María del Pilar. Fruto de este feliz matrimonio hemos tenido tres hijas encantadoras: Pilar, Marta e Isabel. Pilar, Directora General de mi gran creación, la Clínica Cemtro; y Marta e Isabel continuadoras de mi gran pasión, la traumatología. Ellas nos han dado a María del Pilar y a mí ocho soles de nietos: Marta, Pedro, Carmen, Pablo, Ignacio, María, Pilar y Cristina. ¡Ah! Y no me quiero olvidar de los tres fenomenales hijos "políticos": Sergio, Manuel y Miguel, unos verdaderos hombres de bien. A ellos, mis queridos amigos, les he privado o mermado muchos ratos de mi tiempo para conseguir los objeti-

vos y metas que me he propuesto en mi vida, sin que ello nunca haya disminuido nuestro cariño ni haya menoscabado el bonito ambiente familiar que ha reinado en nuestras casas. Sus muestras de ánimo y apoyo han sido motivos más que suficientes para que cada día fuese mayor mi amor por la Medicina y para que hoy sea una realidad la Clínica Cemtro de Madrid, donde más de cuatrocientos colaboradores y amigos son también causa de mis éxitos y alegrías.

Tengo muchos y muy gratos recuerdos de mi tierra. En un lugar he leído que los recuerdos son una forma de continuidad; así, también, lo entiendo yo. Además, las personas que no tienen memoria están condenadas a morir de frío, que es el olvido. Cuando me fui de mi pueblo a Madrid sentí tristeza, que aún la recuerdo con melancolía; porque marcharse es como morir un poco. Recuerdo el pasaje de una novela que he leído y releído más de una vez, en el que un nietecillo le pregunta a su abuelo:

¿*Por qué tienes los ojos tristes*?

No están tristes sino llenos de melancolía, le responde el abuelo

Y el nietecillo le vuelve a preguntar:

¿*Qué es melancolía*?

Una tristeza que no llega a tanto; es como llorar un poco por dentro, contesta el abuelo

¿*Y cómo se llora por dentro?* Pregunta otra vez el rapacín

Si aprendieras eso te harías mayor de golpe

Seguramente, por eso tengo un buen recuerdo de aquellos años tan felices.

Quiero terminar esta introducción expresándole mi agradecimiento a los señores Académicos de esta Docta Institución y, especialmente, a su Presidente el Excmo. Sr. D. Pedro Martínez, por sus gratas atenciones y pruebas de generosidad al facilitarme esta alta aspiración científica que es un verdadero motivo de orgullo para un profesional biosanitario.

Le agradezco a mi gran amigo José de Vicente la excelente ayuda que me ha prestado en la confección de este discurso.

Finalmente, quiero agradecerle las gratas y cariñosas palabras con las que me ha presentado en esta Academia de Farmacia de Santa María de España de la Región de Murcia el Excmo. Sr. D. Carlos Ferrándiz Araujo. Muchas gracias querido y admirado compañero.

¡Ah! Y como de bien nacido es ser agradecido, muchas gracias mis queridos amigos por acompañarme en este día tan feliz.

LA CÉLULA, UNA OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA EN TRAUMATOLOGÍA

En esta tarde llena de resonancias y evocaciones, cuyo recuerdo me acompañará toda mi vida, acudo emocionado a la llamada inesperada y gratísima de esta Academia de Farmacia de Santa María de España de la Región de Murcia, descollante y pionera, plena de anhelos y expectativas. Me presento, ilustre Claustro de Académicos, con profundo agradecimiento y con esperanza, porque la esperanza es la misma vida y porque sé que voy a formar parte de una Institución puntual con su tiempo.

La gratitud no pesa, sino que complace cuando es verdaderamente sentida. Deleita expresarla correspondiendo a vuestra generosa acogida y a la invitación recibida de vosotros para formar parte del corazón de esta Noble y Docta Institución, empeño de intenciones sabias y bien premeditadas, con realizaciones que ya la justifican plenamente, y que evidencian que ha sido fundada para advertir que a cada tiempo hay que darle sus oportunidades en el mundo del saber.

Es un gran honor sentirme implicado en la tarea consecuente de dedicarla a crear, transmitir y cuidar el saber de su tiempo, a discernir sobre los cambios que se insinúan y acogerlos con ciencia, ilusión y ética, para con-

tribuir a configurar y acercar el futuro, para humanizarlo y enriquecer el bienestar colectivo.

Esta percepción de su razón de ser y de vuestra acuciada voluntad de ser, siempre y en su preciso momento útiles, fue la que tuve al aproximarme a sus idearios y a sus objetivos cuando hace ya dos años tuve el honor y la satisfacción de participar en sus actividades académicas. Gané la impresión, en aquellos días, de encajar en el mundo de vuestros valores; hoy se me añade el privilegio de entrar en el de la proyección de vuestros criterios.

Mi esperanza incluye, por tanto, el propósito de aportar los modestos conocimientos reunidos en las sucesivas plenitudes que han marcado mi recorrido hasta aquí.

Siento esto así, permitidme que lo diga, en el preciso momento de incorporarme a vuestra Nobilísima Academia, que acudo también acompañado por mi condición de médico. Esta profesión la inicié del modo más natural, y con la misma naturalidad la he seguido ejerciendo hasta ahora. Me he acercado a las cosas como médico, sabedor de que aunque la vida es imparable, la salud se detiene a veces. Siempre caminante, desde la Murcia interior donde el leve y noble río Segura, a veces bravo, comienza la aventura de llegar al mar, peregrino de la huerta y del frutal, indagando y sorprendido por una industria pujante y acertada que se arrima a sus riberas.

El río y mi padre, quien era igual que el río, debieron actuar en mí como epigenética modulación y me configuraron para siempre. El tesón fluvial me inyectó la afición sin límites y el amor al trabajo. Afición a admirar y respetar al que sabe, a investigar, y a prestar toda atención al que enseña, y convirtiéndome en huésped del trabajo.

Con este equipaje y bagaje busqué y encontré maestros inolvidables, que me enseñaron también eso que no está en los libros, de los que aprendí a disciplinar mi afición y con los que surgieron criterios y actitudes para el trabajo.

Uno de esos trabajos, que se sitúa en mi vida como feliz acontecimiento, fue el encargo del Profesor Durán Sacristán, eminente cirujano y esclarecido académico, para poner en marcha la primera Escuela Española de Traumatología, en el seno de la Cátedra de Cirugía General del Hospital Clínico de Madrid.

La Traumatología y la Ortopedia constituían ya una especialidad dentro de la Cirugía General, enriquecida por los avances que se habían producido durante la II Guerra Mundial y su postguerra.

Al considerarlos en su conjunto, aquellos avances tenían en común el que se habían consolidado de modo acelerado y perentorio, con el telón de fondo de los combates y bombardeos. No obstante, si se analizaba su evolución y la eficacia terapéutica conseguida, se comprobaba que estaban sustentados en ideas experimentadas cuidadosamente con amplia verificación de datos. Pero había una novedad: la investigación se había producido fortuita y necesariamente cercana a los traumatizados que habían recibido el beneficio terapéutico. Una cercanía que se explicaba por las circunstancias, pero que surgía a la vez como bienhechora.

Poco tiempo después, beneficiado por el trabajo con el Profesor Orts Llorca, embriólogo eminente y sabio maestro, y por las excepcionales enseñanzas del Profesor Jiménez Collado y excelente amigo, fijaré de modo decisivo mi idea sobre la investigación, persuadido cada vez más de que la Traumatología no podía ejercerse, como cualquier otra ciencia médica, si no que se constituía en activa investigación aplicada. El enfermo debía estar equidistante del médico y del investigador.

En ocasiones, los hallazgos cobran más importancia por las nuevas cuestiones que plantean o por aquellas con las que se relacionan. En mi caso, el estudio de la embriología del sistema musculoesquelético, en aquel tiempo, y algunos trabajos sobre la interdependencia vásculo-neuro-epitelial en el desarrollo de las articulaciones, especialmente de la rodilla, sirvieron para que reparara en la creación del artroscopio por Watanabe. Pensé que, si se usaba conociendo bien las articulaciones, la idea del investigador japonés

podía tener una enorme trascendencia. Viajé para confirmar mi entusiasmo, que se reforzó en el encuentro con Robert Jackson, eminente traumatólogo, que introdujo posteriormente la artroscopia en Estados Unidos. Se iniciaba para mí la cirugía artroscópica. Se insinuaba la cirugía endoscópica, mínimamente invasiva. Naturalmente, quedaba todavía un tiempo importante de investigación y de trabajo experimental en animales.

Mientras todo ello sucedía, un fenómeno social vino a aumentar la frecuencia de las lesiones en el aparato locomotor.

Los cambios en el binomio trabajo-descanso, el mayor bienestar y el convencimiento generalizado y cierto de los beneficios del deporte sobre la salud, aumentaron el número de personas de todas las edades que se recreaban realizando actividades deportivas o físicas. El deporte pasó a ser el mayor movimiento popular de nuestro tiempo. La demanda de la artroscopia exploratoria y curativa estaba hecha.

El deporte es fuente de lesiones que exigen un diagnóstico correcto, preciso, rápido y una curación completa. Dos o tres semanas de inactividad pueden arruinar meses de trabajo de cara a una competición que esté próxima o en marcha.

Y si importante es curar y resolver lesiones no lo es menos prevenirlas. El traumatólogo deportivo comprueba día a día en el campo de entrenamiento, especialmente en el deportista joven, el riesgo que debió o debe evitarse o el "gesto deportivo" incorrecto que puede producir la lesión. Nuevamente, otra gran oportunidad para la Traumatología de situar al paciente equidistante de la investigación y de la medicina aplicada, y con gran visión de futuro la UCAM crea la Cátedra de Traumatología del Deporte, de la que tengo la suerte de ser su titular.

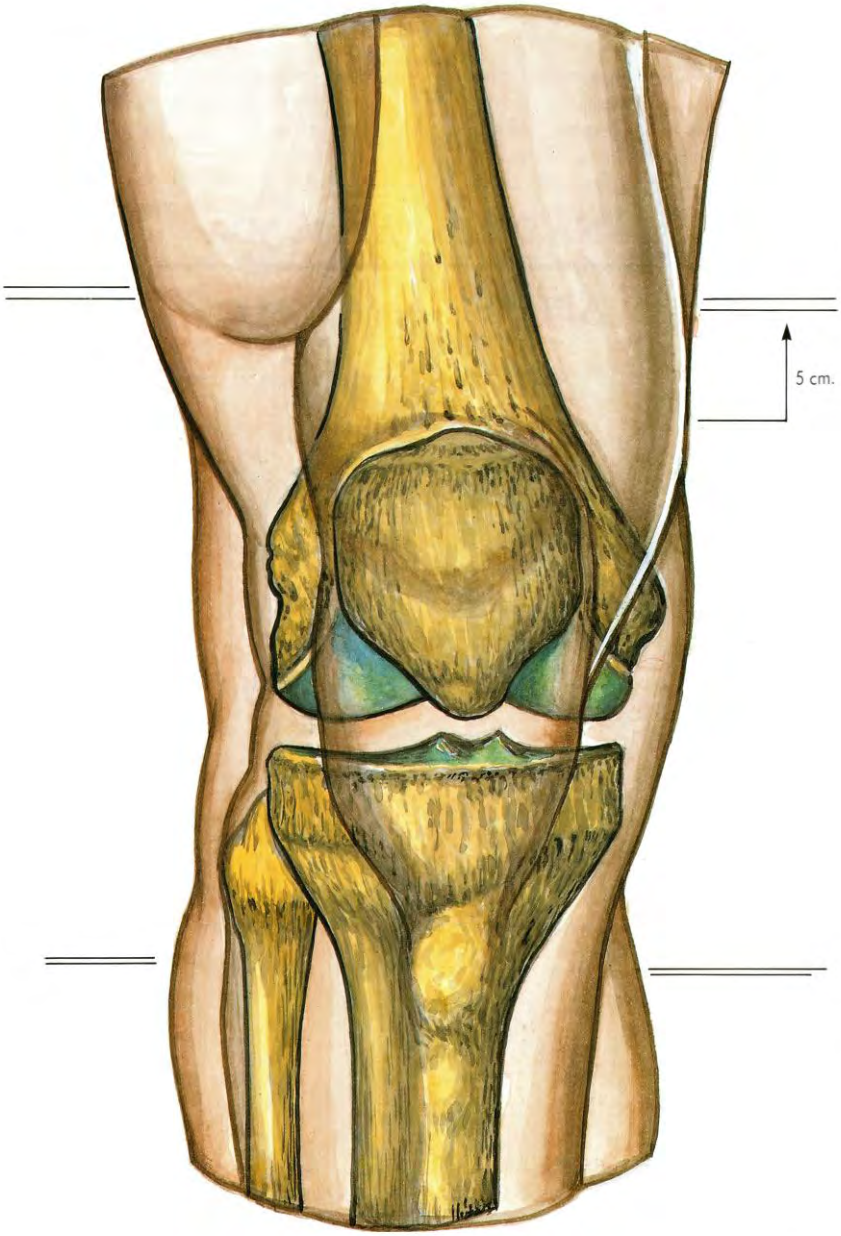
Pero las articulaciones, especialmente la rodilla, están amenazadas por la degeneración del cartílago. Son lesiones incurables que conllevan la incapacidad. Si la persona es joven, la trascendencia es mayor. El tratamiento era paliativo, en un intento vano de restaurar la superficie articular. En el

año 1996, utilizando técnicas de cultivo celular iniciamos el cultivo de condrocitos sanos tomados del propio paciente para serle aplicados posteriormente en su lesión. Comenzó nuestra experiencia con la Ingeniería Tisular. Desde entonces un grupo de traumatólogos, ingenieros, biólogos e investigadores científicos seguimos empeñados en que los pacientes se beneficien de esa equidistancia del médico y del investigador. Hoy, podemos contar que el cultivo de sus condrocitos ha ayudado ya, en este caso, a un número importante de deportistas y no deportistas.

Aquella cercanía forzada por un mundo en guerra no es ya hoy una contingencia en una malhadada circunstancia, sino criterio y práctica propias de nuestro tiempo. La medicina transacional o, quizás mejor, la medicina de transferencia, ya no es una opción, es una exigencia.

Vivimos en un mundo bajo el signo de la Ciencia. La Ciencia se ha convertido en el fundamento y el motor de nuestra sociedad. Las Ciencias penetran en todas las esferas del ser humano y sus productos invaden nuestra vida y nuestro hábitat y acompañan nuestras inquietudes. En la actualidad el descubrimiento científico y su aplicación se suceden con extraordinaria rapidez.

Hoy en el laboratorio no solo hacemos que la célula se multiplique, que prolifere produciendo tejidos, que es lo que llamamos *Medicina Celular*; si no que por la aplicación de moléculas, dinucleótidos por ejemplo, logramos que se produzca más matriz extracelular, sea mayor el tejido formado y se acorte el proceso de curación, hemos entrado en el mundo de la *Medicina Molecular*.



VISIÓN ESQUEMÁTICA DE LA RODILLA

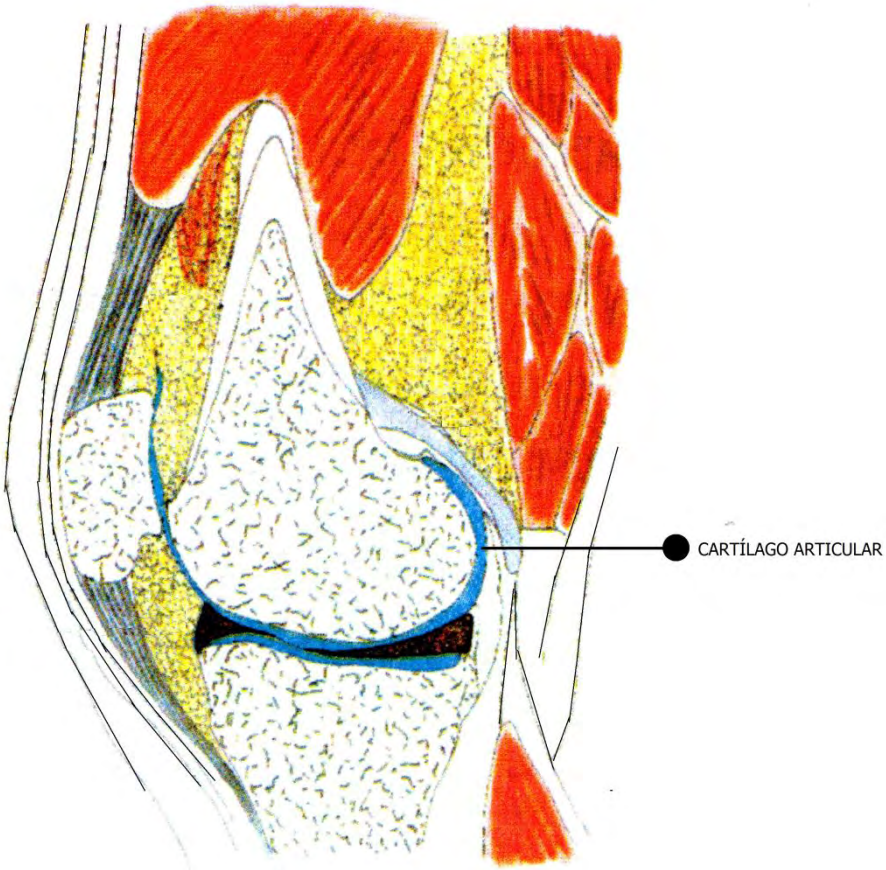
Pero pienso sinceramente que todo ello no debe ser sentido como una vorágine, como un no llegar a estar nunca, sino como un modo tranquilo, bien informado y atento para contribuir a construir un futuro más seguro, comprendiendo los avances de las ciencias no sólo en función de sus condiciones propias, sino también por la interferencia de los valores culturales y sociales vigentes en cada momento, confiando en que la Naturaleza, no hay duda, de la mano del Creador, brota con toda fuerza en cada uno de nosotros cuando se logra una revolución fiable de esos valores, convirtiéndolos en fuerzas de avance imparable.

Ilustrísimos Señores Académicos me he permitido hasta aquí hilvanar ante vosotros noticias de mi afición y de mi trabajo y conseguir y seguir un camino en el que la fantasía no estorbase demasiado. Lo he hecho muy a gusto, por sentirme en esta nueva Casa, llena de calor y confianza.

Excelentísimo Señor Presidente, el futuro no debe ser la proyección de nuestro miedo, sino el horizonte de nuestra esperanza. A ello me convoca mi oficio, el de médico, al estímulo que vuestra acogida tiene para mí y la obligación que acepto en este día. Triple compromiso que nace anidado en mi deseo de un poderoso futuro para esta Docta Institución.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Las afecciones musculoesqueléticas incluyen más de 150 enfermedades y síndromes, generalmente son progresivos y dolorosos. Se pueden caracterizar de forma general como enfermedades articulares, discapacidad física, trastornos vertebrales y afecciones causadas por algún traumatismo. Las afecciones que presentan un mayor impacto social son la artritis reumatoide, la artrosis, la osteoporosis, lumbalgia y los traumatismos de las extremidades. La articulación más afectada es la rodilla, seguida de la cadera, tobillo y hombro.



Anatomía de la rodilla. En azul el cartílago articular

Consideramos que está plenamente justificado este tema por la gran frecuencia de lesiones condrales por traumatismos de tráfico, trabajo y, sobre todo, del deporte; además de las lesiones condrales tras meniscectomía, técnica tan en uso hoy día, y sin olvidar, las osteocondritis disecantes y las condropatías degenerativas de cualquier origen (Guillén, P., 1997).

La frecuencia de estos traumatismos motiva que el médico traumatólogo estudie la forma de hacerles frente para evitar que degeneren en una osteoartrosis.

Ante esta problemática, hemos observado que con el cultivo del cartílago autólogo se ha conseguido reparar la lesión osteocartilaginosa y evitar con ello la tan temida osteoartrosis; enfermedad muy incapacitante para cualquier profesión y que rebaja en gran medida la calidad de vida del paciente (Minas, T., 1997).

Esta técnica es una gran esperanza para recuperar la buena funcionalidad de las articulaciones dañadas y cuyos buenos resultados se han conseguido en un 85-90%, permitiendo a los jóvenes accidentados, deportistas o no, mantener sus grandes prestaciones o exigencias a las articulaciones lesionadas. Por tanto con esta técnica de cultivo de cartílago y perfeccionando algunos aspectos de ellas se ha conseguido una buena respuesta a la tan temida lesión condral y osteocondral y se puede concluir diciendo que el proceder terapéutico que vamos a presentar está absolutamente justificado (Lavernia, CJ., 1997).

Nuestra intervención en este acto va a consistir en exponer el estado actual del cultivo de cartílago autólogo, para reparar las lesiones cartilaginosas de las articulaciones bien sea por enfermedades postraumáticas o por procesos degenerativos. Los médicos traumatólogos que dedican su actividad profesional a la patología del Aparato Locomotor, conocen la cara desagradable de la Meniscectomia total, causando dolor y derrame, así como cambios artrósicos en la rodilla.

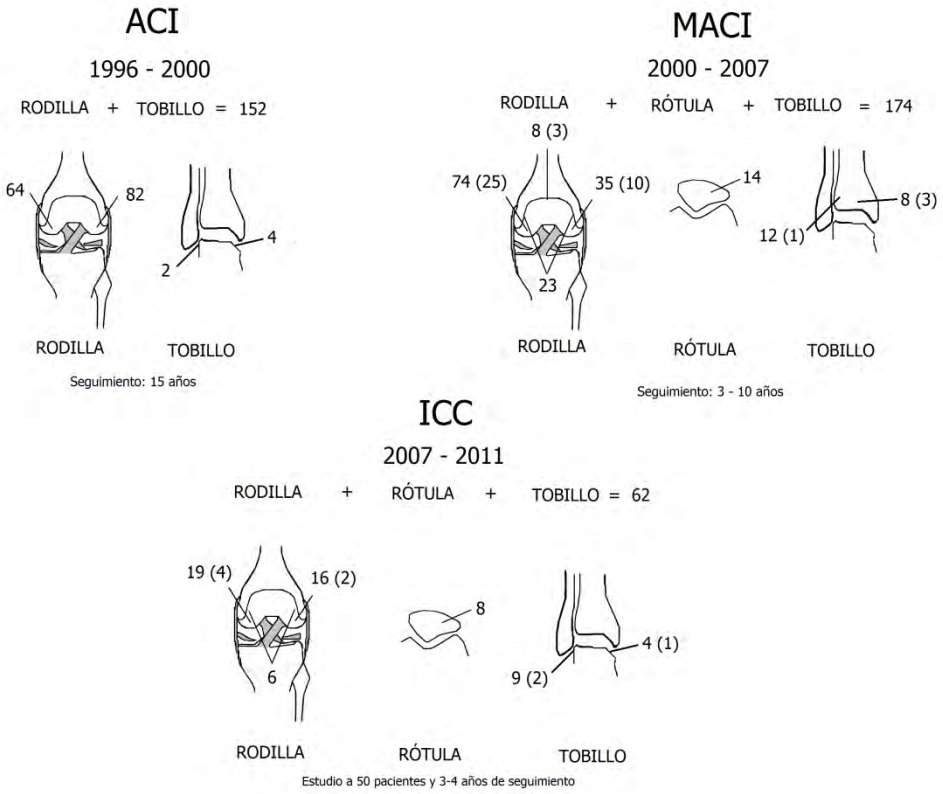
Pues bien, en esta Ilustre y Docta Academia de Farmacia de Santa María de España de la Región de Murcia les dejo este mensaje: “Hay que salvar el menisco y corregir el defecto osteocartilaginoso, y así evitaremos la evolución frecuente de estas patologías hacia la artrosis (Guillén, P., 1997).

Las lesiones condrales y osteocondrales, traumáticas y no traumáticas, producidas en el cartílago articular de la rodilla y en el resto de las articulaciones evolucionan, con el tiempo, a procesos de orteoartritis degenerativos, los cuales, normalmente, son tratados con la sustitución total de la articulación con una prótesis.

Los defectos condrales o ulceraciones del cartílago articular, como lesiones incurables, son conocidos desde muy antiguo; Hunter las describió en 1743. Sus consecuencias clínicas a nivel de la rodilla son: crepitaciones, tumefacción, pseubloqueos, dolor, impotencia funcional y artrosis. Además, estos defectos que abarcan todo el grosor del cartílago, muestran una capacidad casi nula de reparación intrínseca, y cuando ésta sucede, se produce con "cartílago de reparación" sin colágeno tipo II, elemento imprescindible para mantener las adecuada propiedades biomecánicas (Altman, R. D., 1998).

A lo largo de este discurso de ingreso hablaremos de la estructura y anatomía del cartílago articular, cómo se lesiona y la reparación del mismo con cultivos de cartílago autólogo. Para concluir, en primer lugar, con una extensa casuística de 326 casos de implantes: 152 correspondientes a condriocitos autólogos en forma líquida –ACI– en rodilla y tobillo, durante el periodo comprendido entre los años 1996-2000 y de 174, de rodilla, rótula y tobillo, sobre –malla de colágeno– que denominamos MACI, entre los años 2000 y 2007.

CASUÍSTICA DE CASOS DE IMPLANTES DE CONDROCITOS



Clínica Cemtro lleva a cabo la novedosa técnica de Implantación de Condrocitos Autólogos sobre Membrana al Instante (Instant Cemtrocell o ICC) que se realiza por artroscopia. Entre los años 2007 y 2011, se han tratado 62 casos con esta técnica: 41 de rodilla, 8 de rótula y 13 de tobillo. Las 41 realizadas en rodilla, han sido 19 en cóndilo femoral interno, 4 por artroscópia; 16 en cóndilo femoral externo, 2 por artroscopia; y 6 en ambos cóndilos. Las 13 realizadas en tobillo, han sido 9 en la cara externa, 2 con artroscópia, y 4 en cara interna, 1 con artroscopia.

La Clínica Cemtro ha realizado a lo largo de su historia 388 implantes de condrocitos, 327 en rodilla, 22 en rótula y 39 en tobillo, con unos resultados sorprendentes, entre buenos y excelentes entre el 85 y 90% de los casos.

EL CARTÍLAGO HIALINO ARTICULAR (CHA)

1. Tipos de cartílagos

Podemos diferenciar varios tipos de ellos (Jiménez Collado, J.; Guillén García, P. y Sobrado Pérez, J. 1994):

- Cartílago de crecimiento, situado en la fisis de los huesos largos.
- Fibrocartílago, importante para los tendones y las inserciones de los ligamentos en el hueso.
- Cartílago elástico, que es el existente en la traquea.
- Cartílago fibroelástico, que se encuentra en los meniscos.
- Cartílago articular de la variedad hialina, que recubre las superficies articulares.

2. Función del cartílago hialino articular

El cartílago hialino articular (CHA) es un tejido altamente especializado que se caracteriza por sus propiedades mecánicas únicas. Es una capa lisa de color blanco azulado y de un espesor de 2 a 4 mm. Se interpone entre superficies óseas (fémur, tibia y rótula entre otras) y por sus propiedades de resistencia a las fuerzas de compresión y elasticidad, presenta un coeficiente de fricción extremadamente bajo, y realiza dos funciones principales: amortiguar la sobrecarga de presión de las superficies articulares y permitir el deslizamiento de dichas superficies sin que se produzca fricción entre ellas.

Desde el punto de vista histológico, presenta una estructura de tejido cartilaginoso hialino formado por una matriz extracelular sintetizada por un solo tipo de células, los condrocitos. La renovación de esta matriz es muy

lenta y los condrocitos suelen estar en reposo, apenas se dividen. La matriz extracelular consiste en una red densa de fibras entrelazadas de colágeno de tipo II cuya disposición varía desde la superficie a la zona profunda. Dentro de la red de colágeno tipo II, se encuentran macroagregados de proteoglicanos hidrófilos fundamentalmente agrecano y vesicano. Estos cargados con moléculas de agua, confieren tensión a las fibras de colágeno.

Las presiones cíclicas que actúan sobre el cartílago movilizan las moléculas de agua dentro de la matriz. La estabilización de la matriz extracelular depende de las glucoproteínas y de los proteoglicanos pequeños, una de cuyas funciones es unir las moléculas entre sí. En la periferia inmediata del condrocito hay una zona de pH ácido con abundantes moléculas puente que, por un lado, se fijan a los receptores de membrana y, por el otro, a las moléculas matriciales. Entre los receptores de membrana, las integrinas actúan como mecanorreceptores indispensables para las funciones de supervivencia de la célula. Cualquier modificación de las integrinas y/o de la zona pericelular provoca, de entrada, cambios metabólicos y fenotípicos del condrocito. Al envejecer, el cartílago sufre algunos cambios, entre los cuales destacan la disminución del número de condrocitos, así como modificaciones cualitativas y cuantitativas de los proteoglicanos. El cartílago senescente, sobre todo, muestra menos resistencia a las exigencias mecánicas, lo cual constituye una fuente potencial de artrosis. Las relaciones entre el envejecimiento del cartílago y la enfermedad artrósica son estrechas. Hay muchas causas de disminución de la resistencia a las exigencias mecánicas. El aumento de la apoptosis podría obedecer a cambios pericelulares y favorecería la artrosis.

Hemos dicho en el párrafo anterior que la causa más frecuente de la patología del cartílago es la degenerativa, la artrosis; aunque existen también otras, entre las que destacan las lesiones derivadas de los traumatismos. El tratamiento de estas lesiones articulares sigue representando, hoy día, un problema para los cirujanos ortopédicos. Según cifras del Instituto Nacional de Estadística, las osteopatías y condropatías representan alrededor del 9% de las estancias hospitalarias, con el consiguiente gasto que esto representa

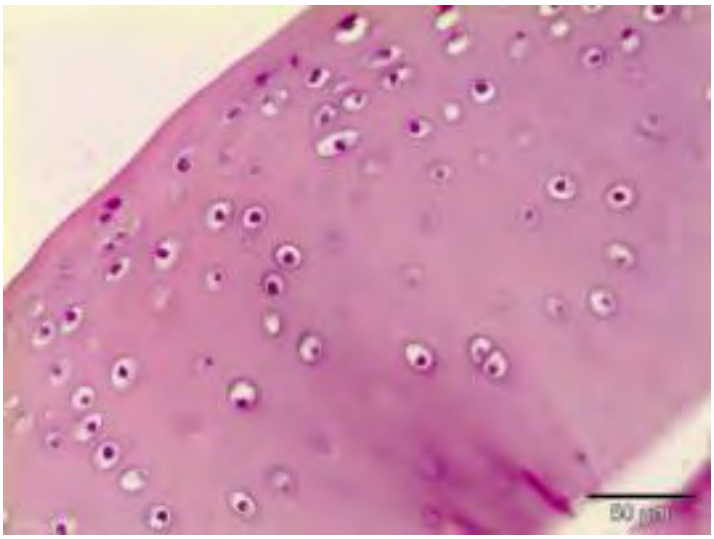
para el Sistema Nacional de Salud. Aunque no existen datos estadísticos contrastados se estima que alrededor de un 40% de las urgencias hospitarias están provocadas por lesiones traumatológicas, siendo un número considerable de ellas lesiones osteocondrales.

Después de ver por artroscopia rodillas dolorosas, como consecuencia de traumatismos, en las que observamos un tejido condral más blanco, blando y fibroso que el próximo o cercano sano y sin ninguna otra lesión a la que atribuir la responsabilidad de su dolor a la carga, empezamos a comprender el problema de que el tejido de reparación no cumplía la fisiología del cartílago articular hialino deformarse a la carga y recuperarse al cese de la misma, aparte de repartir el líquido sinovial y disminuir la fricción entre los extremos articulares.

En estas circunstancias tomamos biopsias del tejido y el estudio histológico confirmó la sospecha clínica, que hay muy pocos condrocitos y que la matriz extracelular contenía colágeno tipo I, propio de los estadios cicatriciales y no del tipo II, elemento esencial del cartílago hialino articular (CHA). El CHA maduro es avascular, aneural y alinfático.

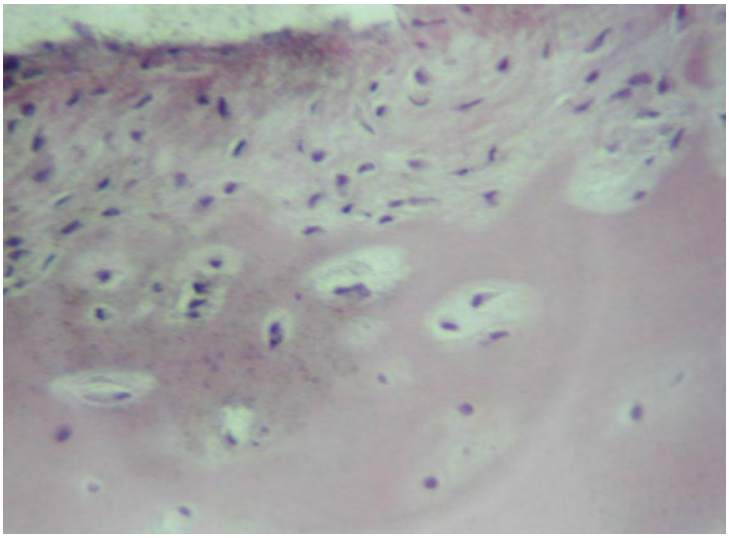
Todo lo anterior nos ayudó a comprender que el cartílago hialino articular (CHA) no se autorrepara por sí mismo, y cuando esta reparación sucede, el cartílago que se forma es rico en colágeno de tipo I (fibrocartílago) en lugar de colágeno tipo II, esencial para que el cartílago articular (cartílago hialino) muestre plenamente su capacidad funcional. Luego tras una lesión cartilaginosa u osteocondral, se producía un tejido incapaz de cumplir las funciones del CHA. Lo que quiere decir que este fibrocartílago es incapaz de conferir las propiedades biomecánicas características del cartílago articular.

En pacientes jóvenes es necesario resolver estos defectos condrales antes que la articulación evolucione hacia una artrosis (osteoartritis) y el final conlleve a una sustitución articular o prótesis



Cartílago hialino articular (cha)

El cartílago articular es un tejido avascular que no está inervado. Presenta una estructura de tejido cartilaginoso hialino formado por una matriz extracelular sintetizada por un solo tipo celular, los condrocitos.



Condrocitos

Los condrocitos reciben muy pocos nutrientes y oxígeno del líquido sinovial, vía difusión, a través de la matriz del cartílago. El pH del cartílago es de 7.4, y cambios en el mismo pueden motivar alteraciones de la estructura cartilaginosa (Brinker, 2001). A diferencia del cartílago maduro, el inmaduro presenta poblaciones de células madres (stem cells). El cartílago depende del hueso subcondral, tema que será objeto de otra publicación.

3. Composición del cartílago

- Agua: 65-80% del peso húmedo. Su distribución no es homogénea, ya que posee un 65% en la zona profunda y un 80% en la zona superficial. El agua participa de la lubricación y nutrición; y su contenido aumenta hasta el 90% en las artrosis.

- Colágeno: 10-20% del peso húmedo. El colágeno II es el más abundante, con un 90-95% del total.

  El colágeno permite la resistencia a los mecanismos de cizallamiento y las fuerzas tensiles, cuyas responsabilidades les corresponden a los incrementos en las cantidades de glicina, prolina, hidroxiprolina y uniones de hidrógeno. La hidroxiprolina es el único componente que puede medirse en orina para valorar la renovación ósea.

  Pequeñas cantidades de colágeno de los tipos V, VI, IX, X y XI están presentes en la matriz del cartílago. El colágeno tipo VI, es el componente de menor cuantía que existe en el cartílago articular normal; sin embargo, aumenta significativamente en las artrosis precoces. El colágeno tipo X es transformado exclusivamente por los condrocitos hipertróficos durante la osificación en condral; de tal manera, que la zona hipertrófica es la primera que se afecta en los defectos de este tipo de colágeno. El tipo de colágeno anterior está asociado a calcificaciones del cartílago, a un defecto genético responsable de la condrioplasia metafisaria de Schmid. El colágeno

tipo XI es un adhesivo que mantiene unido el enrejado de colágeno (Guillén, P. 1997).

- Proteoglicanos: 10-15% del peso húmedo. Son proteínas con polisacáridos responsables de las resistencias a las fuerzas de comprensión del cartílago articular. Están producidos por los condrocitos y secretados a la matriz extracelular. Están compuestos por unidades más pequeñas llamadas glucosaminoglicanos (polímeros de disacáridos). Incluyen dos subtipos: el *condroitin sulfato*, el más prevalente, y el *keratan sulfato*. Los glucosaminoglicanos están unidos a los núcleos de las proteínas con enlaces de azúcar, a su vez estas proteínas se unen al ácido hialurónico para formar loa agregados proeoglicanos. Éstos tienen una vida media de 3 meses y son los responsables de la estructura porosa del cartílago articular que le sirve para atrapar el agua en los poros, regulando de esta manera la hidratación de la matriz.

- Condrocitos: 5% del peso húmedo. Poseen actividad sintética de proteínas, producen colágeno, proteoglicanos y algunas enzimas que actúan en el metabolismo articular, poseyendo menos actividad en la zona calcificada. Las zonas profundas del cartílago tienen condrocitos con disminución del retículo endoplásmico y un aumento de filamentos intraplasmáticos mesenquimales, productos de degeneración. Los condroblastos que han derivado de las células indiferenciadas mesenquimales han sido atrapados más tarde en las lagunas convitiéndose en condrocitos.

- Otros componentes: fibronectina, condronectina, lípidos.

4. Estructura del cartílago

Describiendo las capas, desde la más superficial a la más profunda, tenemos:

- *Zona de deslizamiento o superficial,* con un espesor de 40 micras. Las fibras de colágeno tienen una orientación tangencial. Resiste las fuerzas de cizallamiento.

- *Zona transicional o media,* con un espesor de 500 micras. Las fibras están oblicuas y resisten las fuerzas de compresión.

- *Zona radial o profunda,* con un espesor de 1.000 micras y gran contenido en colágeno. La disposición de las fibras de colágeno es vertical (radial). Son muy resistentes a la compresión.

- *Zona de marca* (tidemark), con un espesor de 5 micras. La orientación de las fibras es tangencial.

- *Zona calcificada,* con un espesor de 300 micras. Posee cristales de hidroxiapatita y sirve de anclaje. Es la zona de transición, de rigidez intermedia, entre el cartílago articular y el hueso sucondral (Vega Álvarez, J. A., 2002).

5. Factores de crecimiento del cartílago articular

a) *Factor derivado de las plaquetas (PDGF),* puede tener un papel en la curación de la laceración del cartílago y artrosis.

b) *Factor beta de transformación del crecimiento (TGF-B).* Estimula la síntesis de proteoglicanos mientras suprime la de colágeno tipo II.

c) *Factor de crecimiento de fibroblastos básicos (b-FGF).* Estimula la síntesis de DNA en los condrocitos de adulto; puede tener un papel en los procesos de reparación.

d) *Factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-I).* Estimula la síntesis de DNA y de la matriz del cartílago en el adulto y en el cartílago inmaduro de las placas de crecimiento.

6. Lubricación

El principal tipo de lubricación responsable del bajo coeficiente de fricción durante el movimiento dinámico articular es la lubricación elastohidrodinámica.

El coeficiente de fricción en el ser humano es de 0.002-0.004. Los factores que disminuyen el coeficiente de fricción son: la formación de la película de líquido sinovial, deformación elástica del cartílago articular, líquido sinovial y fluido en el cartílago articular. Los factores que incrementan el coeficiente de fricción son: la fibrilación del cartílago articular (Guillén, P., 1994).

Existen dos tipos de movimientos:

- Movimiento de deslizamiento. Sucede por traslación de una superficie sobre otra, sin existir en el instante del movimiento centro de rotación.

- Movimiento de rodadura. Que sucede cuando existe un centro de rotación de las superficies (Mankin, H. J., 1982).

Entre dos superficies de cartílago sano hay menos roce-desgaste que entre dos témpanos de hielo.

Tipos de lubricación:

a) Lubricación elastohidrodinámica, que es el mecanismo predominante durante el movimiento dinámico articular. El coeficiente de fricción es debido a las propiedades del lubricante y no a las superficies (Miller. 2000).

b) Lubricación límite (boundary). Las superficies no son deformables y el lubricante las separa parcialmente.

c) Lubricación de atrapamiento (boosted). Describe la concentración de lubricante que es atrapado en las superficies de carga durante el

contacto. El coeficiente de fricción es más alto que en el caso de la lubricación elastohidrodinámica.

d) Lubricación hidrodinámica. El fluido separa las superficies durante la carga.

e) Lubricación de punteado (weeping). El fluido penetra en la zona de carga.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LESIONES DEL CARTÍLAGO ARTICULAR

El objetivo que, en principio, pretendemos es enumerar las distintas posibilidades que tiene el ortopedista ante una lesión condral de todo el espesor del cartílago, sobre todo en rodilla y tobillo, y solventar estas estrategias en concepto de ciencia básica, técnica e indicaciones de rehabilitación (Guillén García, P., 1997).

Hemos dicho que las lesiones osteocondrales de la rodilla conducen a la artrosis. En principio nos vamos a remitir a la clasificación de Outerbridge, H. K. et alt. (1995), que las divide en grado I, II, III y IV, que incluyen desde el cartólago blando (grado I) hasta la ausencia de cartílago (grado IV). Siendo las de grado III y IV las que provocan graves problemas de artrosis. Las lesiones osteocondrales incipientes pueden ser tratadas por alguna de las técnicas que vamos a citar a continuación.

En pacientes jóvenes es necesario resolver los defectos condrales antes de que se produzcan patologías más severas, como la artrosis. Existen tres estrategias generales para tratar esta lesiones condrales. La primera de ellas consiste en la *estimulación medular* y entre las técnicas empleadas se encuentran las perforaciones, microfracturas o la abrasión artroscópica. Otra técnica consiste en el *injerto de un tejido* que cubra la lesión para que éste se diferencie en cartílago hialino y de esta manera se rellene el defecto. La última de estas estrategias consiste en el *implante de condrocitos autólogos* (ICA) en el defecto, bien en suspensión o bien embebidos en un transporta-

dor, siendo la membrana de colágeno el más empleado (Implante de Condrocitos Autólogos sobre Membrana: MACI); y, por último, el *empleo de células* o moléculas bioactivas, solas o en combinación para curar el defecto condral (medicina celular y molecular, respectivamente). A lo largo de este discurso vamos a tratar estas opciones terapéuticas.

A continuación vamos a describir las técnicas que se han empleado para corregir defectos de cartílago:

Desbridamiento de la articulación dañada

Es una técnica artroscópica que en la Clínica Cemtro se realiza con la ayuda de un laser y que consiste en la eliminación de fragmentos de cartílago y de meniscos de la articulación dañada, mejorando la función articular. Esto mejora durante un tiempo limitado la función articular, a pesar de añadir un fuerte lavado artroscópico (Magnuson PB. 1941 y Haggart, GE. 1947). Según un estudio realizado en 1988 por Jackson y col., se comprobó que existía poca diferencia entre realizar o no el lavado después del desbridamiento. De todos modos los mejores resultados se han obtenido en pacientes jóvenes sin inestabilidad ni angulaciones y sin lesión grave.

Se trata de una técnica artroscópica pura que realizamos con láser en la Clínica Cemtro de Madrid.

Perforaciones del hueso subcondral

Consiste en que, una vez limpia la zona de cartílago dañada, se practican unas perforaciones que llegan hasta el hueso subcondral. El objetivo es llegar a la médula ósea subyacente con el fin de que en el sangrado, las células madre presentes en ella pasen al defecto en el cartílago, se diferencien a condrocitos y rellenen la lesión con cartílago hialino. Sin embargo, se ha observado que el tejido que se produce es cartílago fibroso o fibrocartílago, e incluso con el tiempo se pueden observar por técnicas de imagen cómo el

cóndilo se encuentra deteriorado (Pridle KH., 1959). Por estos motivos pensamos que esta técnica no proporciona buenos resultados.

Abrasión artroscópica

Se trata en producir la abrasión del extremo óseo, penetrando hasta 1 o 3 mm de profundidad, destruyendo a su paso vasos sanguíneos y llegando hasta el hueso subcondral. Existe una gran variedad en cuanto a resultados proporcionados por esta técnica según diferentes autores. Por un lado Johnson y col. (1991), hablan de un porcentaje de mejoría que oscila entre el 60 y el 75%; otros autores describen sólo malos resultados. Es posible que tanta disparidad entre diferentes investigadores se deba a la ausencia de homogeneidad entre las muestras estudiadas: distintas distribuciones en cuanto a la edad, extensión de la lesión, etc. (Friedman, MJ. y otros, 1984; Chang, RW. y otros, 1993) Lo que sí hemos de comentar es que en la Clínica Cemtro los resultados que se han obtenido empleando esta técnica no han sido nada halagüeños.

Osteotomía

Técnica muy aceptable por el equipo de Traumatología y Ortopedia de la Clínica Cemtro de Madrid y para casos no avanzados de artrosis; dando muy buenos resultados, pero a la larga, aparece artrosis progresiva. Es mejor en rodillas varas que en valgas (Coventry, M. B., 1990; y Fujisawa, J. et alt. 1979).

Injertos de pericondrio y periostio

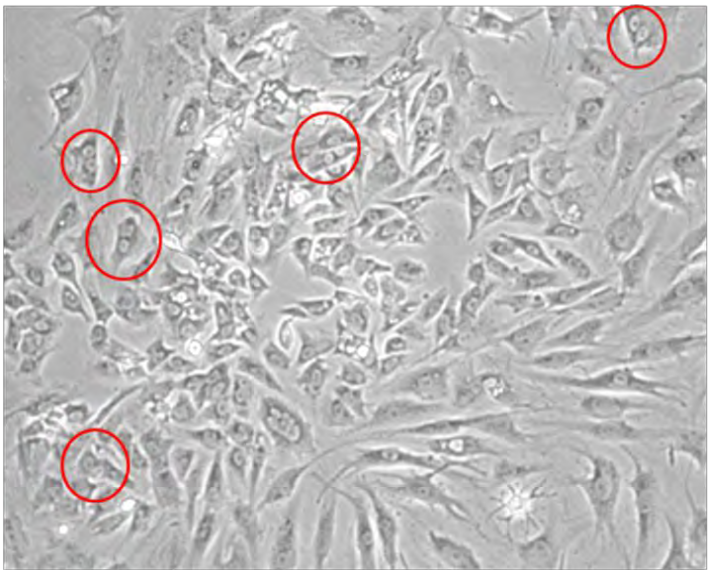
Ambas variaciones técnicas fueron descritas por Homminga y col. en 1990. Se trata de suturar uno u otro tejido al lecho dejado por la lesión. No parece que ninguna de las dos proporcione buenos resultados, puesto que el tejido que se forma en ambos casos es de la variedad fibrocartilaginosa.

Mosaicoplastia

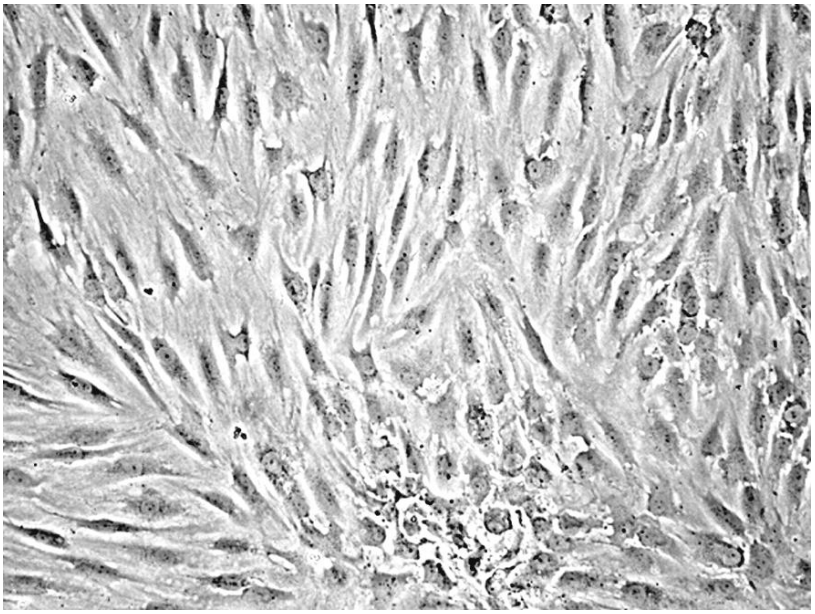
Esta técnica se aplica a la reparación de alteraciones muy específicas. En concreto está indicada para tratar defectos muy pequeños y se caracteriza por utilizar injertos de cartílago y hueso extraído de una zona de no carga del propio paciente para cubrir el defecto. (Hangody, 1997).

Sin embargo, en los últimos años la estrategia que mejores resultados ha dado ha sido la del implante de condrocitos autólogos en suspensión (ACI) o utilizando un biomaterial como transportador, en concreto, membranas de colágeno de tipo I/III de origen porcino (MACI). Esta idea nace en Suecia y es descrita por primera vez por el equipo compuesto por Peterson (1977) y por Brittberg, Lindahl et alt (1994), suponiendo un avance espectacular en el tratamiento de las lesiones del cartílago hialino.

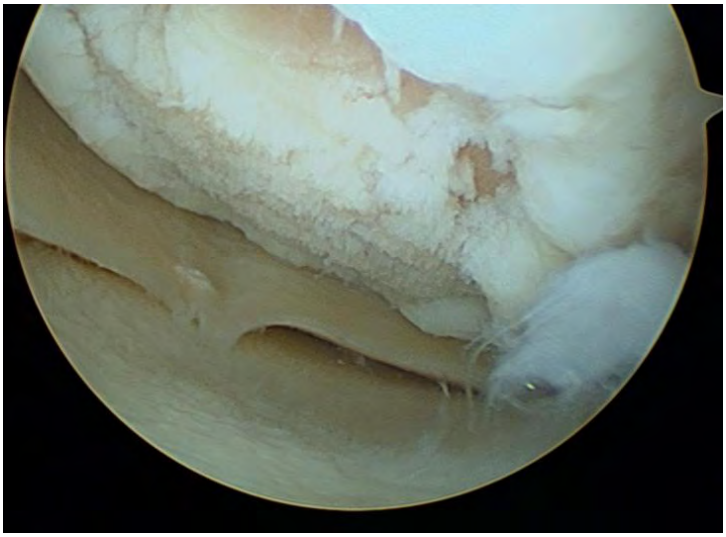
TÉCNICAS DE REGENERACIÓN DE CARTÍLAGO HIALINO ARTICULAR



Cultivo primario de condrocitos a los 10 días. Células en división



Cultivo primario de condrocitos a los 20 días. Cultivo en confluencia



Puede haber una respuesta del condrocito a la lesión, pero ésta no consigue reparar el cartílago.

MÉTODOS DE TERAPIA CELULAR SOMÁTICA (REAL DECRETO 1345/2007)

a) Medicamentos de terapia celular somática

Se utilizan en seres humanos células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la división, proliferación o activación de poblaciones celulares autólogas «ex vivo» (p. ej., inmunoterapia adoptiva), la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados «ex vivo» o «in vivo» (p. ej., microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables).

b) Implante de condrocitos

1. Implante de condrocitos autólogos en suspensión o procedimiento ACI

Los primeros implantes de condrocitos autólogos se realizaron con las células en suspensión (ACI), utilizando el cartílago sano del propio paciente para reparar el cartílago articular. Este tipo de tratamiento está basado en el aislamiento de condrocitos sanos a partir de una biopsia de cartílago tomada de una zona de "no carga", que posteriormente se cultivan en el laboratorio. En una intervención quirúrgica, se cubre el defecto condral u osteocondral con periostio extraído de la tibia, suturándose los bordes al cartílago; después se introduce el cultivo de condrocitos autólogos por debajo del mismo y así prende el injerto y se consigue la reparación del cartílago. Con esta técnica se ha comprobado que aunque este método conduce a una regeneración total de la superficie articular mediante la formación de cartílago hialino, rico en colágeno tipo II y condroitin sulfato o agrecano, aunque presenta una gran morbilidad que va asociada al empleo de periostio. Esto se debe a que al ser el periostio un tejido vivo puede aparecer un crecimiento hiper-

trófico, impidiendo un implante posterior por vía artroscópica. Las características moleculares de este implante confieren al cartílago articular sus propiedades biomecánicas que le son propias. Esta regeneración del cartílago conlleva una reducción considerable del dolor e inflamación y una mejora sustancial en el movimiento de la articulación (Brittberg, M.; Lindahl, A.; Nilsson, A., *et al*., 1994; y Guillén García, P., 2000).

El implante de condrocitos autólogos en medio líquido es una técnica que proporciona muy buenos resultados, aunque presenta algunos inconvenientes. Por ejemplo, la dificultad que presenta el implante de las células durante el proceder quirúrgico ya que éstas se encuentran suspendidas en un medio líquido, complicando su manejo; y, por otra parte, el implante no se puede realizar por vía artroscópica.

a) Evolución:

Implantación de los condrocitos según el método del Dr. Lars Peterson.

- 1º Tiempo quirúrgico: Artroscopia de rodilla para toma de Biopsia.
- Aislamiento y cultivo de condrocitos.
- Obtención de suspensión de condrocitos autólogos (20 x $10e^6$) en seis semanas.
- 2º Tiempo quirúrgico: Artrotomía de rodilla con toma de periostio.
- Recubrimiento y sutura de la lesión con el periostio.
- Inyección de suspensión de condrocitos por debajo del periostio.

En el año 1996 se puso a punto esta técnica en la Clínica Cemtro de Madrid para el tratamiento de las lesiones de rodilla y tobillo. Al realizar una artroscópia, que mostraba una lesión de cartílago se tomaba una biopsia que se mandaba al laboratorio. El cultivo celular se realizaba bajo dos indicaciones:

- Cuando por artroscópia se consideraba apropiado realizar el ACI: *indicación inmediata*.
- Cuando tras un tratamiento artroscópico (láser, perforaciones), el paciente seguía mal, y en este caso se ordenaba el ACI como rescate: *indicación tardía*.

El objetivo de la investigación llevada a cabo en la Clínica Cemtro de Madrid es demostrar que el cultivo de condrocitos logra rellenar la brecha, generando una superficie lisa con capacidad para soportar carga, como hemos observado posteriormente en trabajos con el medidor de cartílago y con estudios de resonancia magnética nuclear (RMN). En resumen, este método induce a la formación de cartílago hialino con fibras de colágeno tipo II (Guillén García, P., 1994).

b) Técnica quirúrgica ACI:

Una vez comprobado el diagnóstico de lesión condral, mediante estudio clínico, Rx, tomografía computarizada (TC), RMN, etc., se practica una artroscopia con anestesia local para determinar la extensión y profundidad de la lesión y, si es posible de ser tratada con el método ACI se obtiene del cóndilo interno de la rodilla 5 fragmentos de cartílago del tamaño de un grano de arroz mediante una pinza diseñada para esta técnica, que consta de dos hojas cóncavas perforadas y cortantes (Guillén García, P., 1997).

El fragmento de cartílago obtenido es enviado para su cultivo, debidamente acondicionado en frío, por vía aérea, al laboratorio, en donde se conserva hasta la fecha del implante o la cirugía.

El implante de condrocitos autólogos se realiza mediante cirugía abierta. Se hace una incisión de tipo Payr, se exponen los cóndilos y se dejan los bordes del cartílago bastante agudos, evitando que sangre el lecho óseo. Si éste sangrase se recomienda colocar en la zona una gasa empapada de adrenalina o un vasoconstrictor.

Se toma la medida a la brecha y a nivel de la tibia, en la cara anterointerna se extrae una extensión de periostio algo mayor que no tenga grasa. El periostio se coloca sobre la lesión condral u osteocondral y se le sutura con puntos de vicryl oscuro 6/0. Para evitar la filtración del cultivo en el espacio entre los puntos, se coloca Thisucol (adhesivo de fibrina). En Estados Unidos, no está autorizado el Thisucol, usándose fibrina autóloga. Se fija el periostio en la misma posición que tenía en el hueso.

Por último, se coloca el cultivo de condrocitos autólogos. Normalmente, se emplean dos frascos de cultivo que contienen 12.000.000 de células cada uno y se termina de sellar bien la zona con Thisucol. Posteriormente, se libera el torniquete y se hace una hemostasia muy cuidadosa. No precisa inmovilización, únicamente un vendaje blando. El movimiento de la articulación se recomienda a partir del tercer o cuarto día, cuando disminuye el dolor.

Como han demostrado J.J. Rodrigo y cols. (1994), la movilización pasiva de la articulación de la rodilla mejora en cierta medida la formación de condrocitos (O´Driscoll, S., 1997).

Desde 1996 a 2001 la casuística en la Clínica Cemtro comprende un total de 223 biopsias realizadas, de las cuales 152 se trataron por la técnica ACI y 71 correspondieron a pacientes pendientes de tratamiento. En total se operaron 152 pacientes cuya edad media era de 30 años (rango: 14-56 años), de los cuales 125 eran hombres y 27 mujeres. En cuanto a la profesión de los pacientes, 40 eran deportistas de élite, 62 deportistas aficionados y los 50 casos restantes tenían profesiones diversas. El tamaño medio del defecto es de 6.1 cm, con un rango medio entre 1.5 y 13.5 cm.

Con respecto a las lesiones en el tobillo, en los 6 casos la localización era en el astrágalo: en 4 casos en el cuadrante supero-interno y en el 2 en el supero-externo. Uno de estos casos fue el primero publicado en el mundo de la aplicación de esta técnica en las lesiones de tobillo (Guillén García, P., 2000). En los 6 casos se practicó una osteotomía de maléolo (externo o interno), fijándolo posteriormente con un tornillo. No se utilizó inmoviliza-

ción y movieron el tobillo de inmediato. No apoyaron hasta las 8-10 semanas. El resultado de los casos fue bueno.

c) ICA y calidad de vida:

Considerados estos casos de manera global, los resultados fueron excelentes. Así, el 90% de los pacientes han llevado una vida normal, e incluso han realizado de porte de competición. Ha sido una técnica que nos ha recompensado con muchas satisfacciones.

La técnica ICA ha demostrado que en los casos en los que se ha aplicado, sobre todo en pacientes de 54 años, en los que la evolución no fue excelente, ha mejorado mucho la calidad de vida en cuanto a dolor, arco de movilidad y derrame.

En el caso de que la extensión del cóndilo femoral interno fuese muy grande, más de 14 cm, el ICA ha permitido que el paciente hiciera una vida normal, sin dolor ni crujidos articulares y sin derrame, aunque el esfuerzo suscita molestia y le impide practicar deportes.

Por tanto, consideramos que el ICA es un buen método, no solamente por su eficacia terapéutica, sino porque, además, permite conseguir una mayor calidad de vida. (Neumann, P. J. et alter, 1997).

Finalmente, diremos que el costo del producto es elevado y consideramos que la relación costo-beneficio de la técnica es un tema muy polémico en el mundo de la Medicina. No obstante, el equipo de la Clínica Cemtro de Madrid considera que el ICA es un método rentable para cualquier edad (17-50 años), con mejores resultados en los jóvenes. (Minas, T., 1997).

2. *Implante de condrocitos autólogos sobre membrana o procedimiento MACI*

Existe una modificación del procedimiento ACI en la que se utiliza una membrana de colágeno que actuaría como un soporte biológico sobre el que estarían integrados los condrocitos una vez cultivados (MACI). Esta técnica posee, en principio, dos ventajas con respecto a la anterior. En primer lugar, que al no ser el colágeno un tejido vivo no se produce un crecimiento de tejido hipertrófico; y en segundo lugar, la circunstancia anterior nos permite realizar la operación por procedimiento artroscópico. Los resultados de esta variación del método han sido muy buenos y realizando el proceso por vía artroscópica se sigue consiguiendo, en un alto porcentaje de los casos, una regeneración total de la superficie articular mediante la forma-

ción de cartílago hialino, rico en colágeno tipo II. Así, para realizar el MACI, las células se cultivan hasta alcanzar los 20 millones durante, aproximadamente, seis semanas de cultivo, que es la cantidad que se aplica en la membrana de colágeno de dimensiones de 20 cm^2, siendo la densidad celular de un millón de células por cada cm^2. Por tanto, según esta técnica para una lesión de 2 x 2 cm^2 realmente se estarían implantando 4 millones de células, "desperdiciándose" 16 millones de ellas. Sin embargo, consideramos que este procedimiento se puede mejorar ostensiblemente.

a) Evolución:

Implantación de los condrocitos autólogos sobre membrana según el método del Dr. Guillén.

- 1º Tiempo quirúrgico: Artroscopia de rodilla para toma de Biopsia.
- Aislamiento y cultivo de condrocitos.
- Obtención de suspensión de condrocitos autólogos (20 x $10e^6$) en seis semanas.
- 2º Tiempo quirúrgico: Artroscopia de rodilla para implantación de la membrana de colágeno con los condrocitos autólogos sobre la lesión.

El resultado es la regeneración total de la superficie dañada mediante la formación de cartílago hialino, rico en colágeno tipo II y agrecano.

El inconveniente que presenta esta técnica es que los condrocitos a emplear vienen integrados sobre una membrana de colágeno de 20 cm^2 y si solamente se puede implantar una parte muy pequeña de ella para reparar la lesión, esto causaría la pérdida o desperdicio de una cantidad considerable de condrocitos.

b) Complicaciones:

Toda técnica quirúrgica, y más las de alta tecnología como son: ACI y MACI, presentan algunas complicaciones, como:

- Hemartritis postquirúrgica que se resolvió con punción. No se tuvo infección.
- En un caso hubo falta de movilidad, pese a la intensa rehabilitación. Se resolvió con movilización bajo anestesia general y los resultados fueron buenos.
- Los casos con crepitaciones son frecuentes y se tuvo uno de neuritis del nervio infrapatelaris.
- En tres casos faltaron los últimos 10º de flexión y en uno no pasó de los 110º y apareció dolor articular.
- Presentamos un caso de delaminación completa y atraumática del injerto de un año después del implante en un futbolista de 21 años (cóndilo interno rodilla izquierda), mientras hacía deporte de forma normal y en un giro con bloqueo y dolor. Se le practicó una artroscopia y se encontró un cuerpo libre redondeado de 2 x 3 que se extrajo y remitió para hacerle un estudio anatomopatológico y se nos habló de un cuerpo libre hialinizado, calcificado.

¿Cuál podría ser la causa del fallo? Se ha observado un crecimiento de tejido hipertrófico en el lecho del injerto en pacientes tratados con aplicación de periostio, y ésta podría ser la causa de la delaminación o fallo del ACI. Al emplear actualmente membrana de colágeno no hipertrofiable no se ha visto un crecimiento excesivo del tejido.

Hay otro caso de fallo del ACI publicado en 2001 por Thomas Muellner y cols. En el American Journal of Sports Medicine.

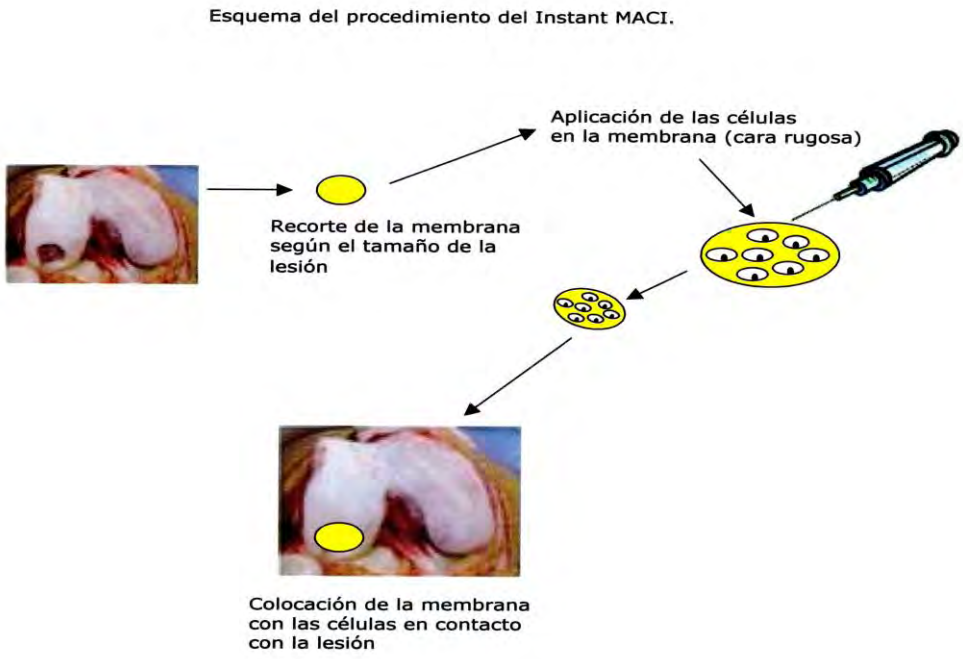
Conclusiones

- El ACI es una buena técnica para las lesiones condral y osteocondral de los cóndilos femorales y a nivel del tobillo, y también en otras articulaciones.

- El Maci es un gran avance que facilita la técnica, evita las posibles complicaciones de pérdida del cultivo líquido y la recuperación es más precoz.
- En las lesiones condrales y osteocondrales de más de 2 cm, esta técnica debe ser muy tenida en cuenta, pese al coste, por sus buenos resultados (85-90%).
- Después del estudio histológico y de estudios artroscópicos realizados, hemos aportado el estudio biomecánico del injerto con el medidor de cartílago que ha supuesto un gran avance, ya que nos indica cuál es la posibilidad de soporte de carga.
- En el tobillo hemos obtenido buenos resultados incluso mejores que en la rodilla.
- La Clínica Cemtro de Madrid ya ha aplicado la técnica del MACI a la rótula por su facilidad técnica.

DEL ACI	AL MACI
Injerto periostio (para cubrir defecto cartilaginoso).	Membrana colágeno I-III porcino altamente purificada y reabsorbible (para cubrir el defecto cartilaginoso).
Otra incisión quirúrgica.	No necesita otra incisión.
Más tiempo quirúrgico.	Menos tiempo quirúrgico, técnica artroscópica.
Posible crecimiento tejido hipertrófico (tejido vivo).	Sin crecimiento de tejido hipertrófico (no es tejido vivo).
Más cirugía, más problemas (dolor, cicatriz...).	Menos cirugía, menos complicaciones (dolor, cicatriz...).
Sin contraindicaciones.	No usar en pacientes alérgicos (gentamicina, hipersensibilidad a productos de origen bovino).

3. *Implante de condrocitos autólogos sobre membrana de colágeno al momento o procedimiento ICC (Instant Cemtrocell)*



La modificación que hemos propuesto se basa en aumentar la densidad celular de la membrana. Este procedimiento, al que hemos denominado Instant Cemtrocell (ICC), consiste en que durante la operación se mide la lesión y se recorta la membrana según el tamaño y forma de la misma. Una vez recortada la membrana, todo el cultivo de condrocitos autólogos se aplicaría sobre ella, se espera 12 o 14 minutos para que se integren en la mebrana y posteriormente se implanta al paciente. De este modo, como se aprovecharían todas las células obtenidas en el cultivo, mejoraría el rendimiento de la técnica y, además, al concentrar el número de células, todas o casi todas las obtenidas en el cultivo serían prácticamente utilizadas en el trasplante.

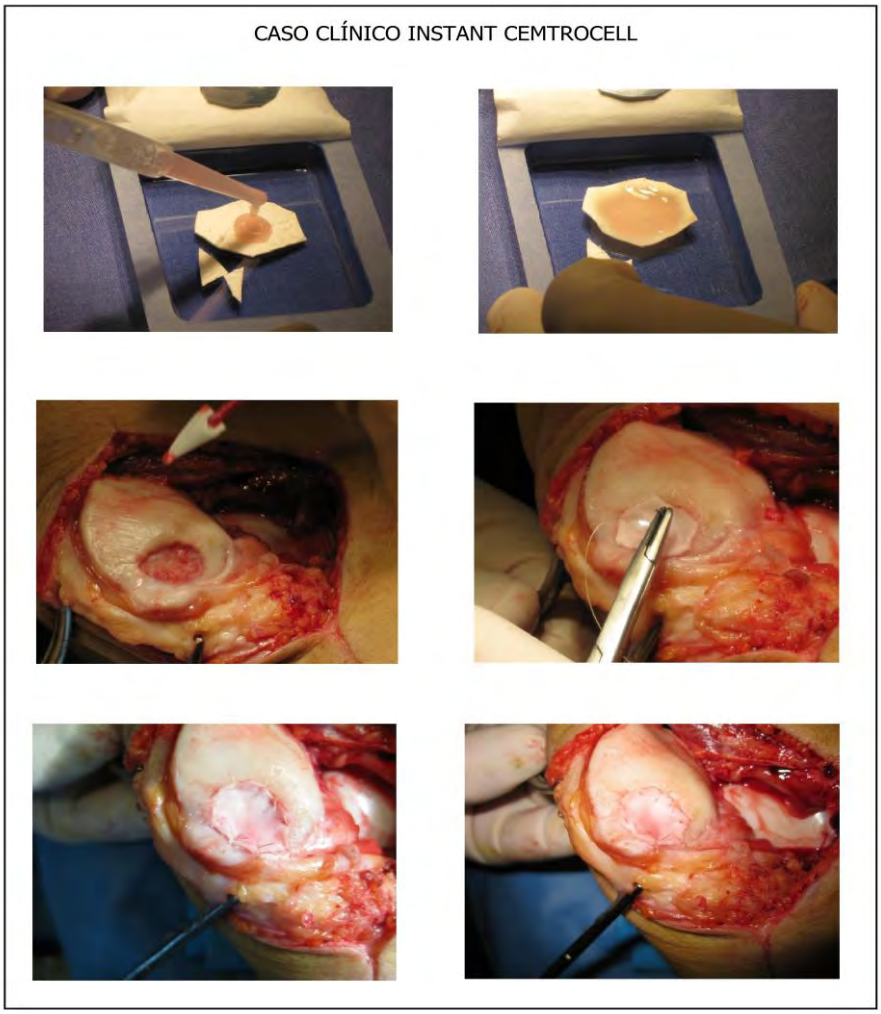
Evolución:

Implantación de los condrocitos autólogos sobre membrana al instante según el método del Dr. Guillén.

- 1º Tiempo quirúrgico: Artroscopia de rodilla para toma de Biopsia.
- Aislamiento y cultivo de condrocitos.
- Obtención de suspensión de condrocitos autólogos (20 x $10e^6$) en seis semanas.
- 2º Tiempo quirúrgico: Implantación en la lesión por Artroscopia de rodilla de la membrana de colágeno con los condrocitos autólogos sobre la lesión.

El resultado es la regeneración total de la superficie dañada mediante la formación de cartílago hialino, rico en colágeno tipo II y agrecano.

Otra ventaja es el aprovechamiento de todas las células obtenidas en el cultivo, mejorando el rendimiento de la técnica y, además, al concentrar el número de células, todas o casi todas las obtenidas en el cultivo serían prácticamente utilizadas en el trasplante.



Para ensayar la validez del método, hemos realizado un proyecto de investigación cuyo objetivo principal era comparar la eficacia del MACI, ICC (Instant Centrocell) y el *implante de células mesenquimales* en la regeneración de un cartílago hialino articular en el modelo animal.

En el proyecto anterior hemos utilizado 15 ovejas merinas de 2 a 3 años de edad, agrupándolas en tres grupos de 5 animales en cada uno, según el tipo de implante:

- Grupo 1: Implante de 1 x $10e^6$ de condrocitos autólogos-MACI (10^6 células).
- Grupo 2: Implante de 5 x $10e^6$ de condrocitos autólogos-*Instant Cemtrocell*.
- Grupo 3: Implante de 1 x $10e^6$ células mesenquimales-*Instant Centrocell*.

Se realizó una primera intervención quirúrgica en la que se provocaron dos lesiones de 1 cm^2 en el cartílago articular de la rodilla de una de las patas. Una de ellas se realizó en la tróclea femoral donde además se practicaron perforaciones (técnica de microfractura) y la otra en cóndilo femoral interno donde se realizó el implante. En los animales del grupo 3 se tomó, además, una muestra de tejido adiposo para el aislamiento de las células mesenquimales.

A los tres meses de la implantación se sacrificaron los animales y se procedió al estudio histopatológico y de expresión de agrecano y colágeno tipo I y II por PCR, de las muestras procedentes de las reparaciones.

Como consecuencia de esta investigación llegamos a las siguientes conclusiones:

- Tanto el estudio histológico como la expresión de mRNA de colágenos de tipo I y II y agrecano mostraron que el tejido formado *de novo* a partir de los implantes con condrocitos era de la variedad hialina, mientras que el formado a partir de las células mesenquimales o microfracturas era fibrocartílago.
- Del número de células o densidad celular que aplicamos en los implantes de condrocitos se deduce en nuestros trabajos de investigación, que hemos realizado primero en animales –oveja merina– y luego en aplicación clínica, que los niveles de expresión de agrecano y colágeno II en la variedad hialina del cartílago son mayores y de mayor calidad histológica y molecular en los de 5 millones de condrocitos que en los de 1 millón. Lo que demuestra que a priori,

la capacidad de síntesis de cartílago hialino es mayor en los implantes con 5 millones, seguido por los de 1 millón y por último por los implantes de células madre. (P. Guillén 2009. Vivotecnia. Experimentación en ovejas).

En la Unidad de Investigación Biomédica de la Clínica Cemtro de Madrid disponemos de una sala blanca o estéril donde llevamos realizando los cultivos celulares desde el año 2007.

c) Finalmente ponemos en evidencia una serie de conclusiones generales:

- Los Cultivos Celulares de Condrocitos son una esperanza para las articulaciones dañadas. Por tanto, ha nacido una nueva esperanza para tratar estas lesiones.
- Los tejidos articulares seguirán viviendo a pesar de las lesiones pero no a pesar del tiempo; siempre los tejidos han de perecer, acabar o fenecer.
- La medicina regenerativa es una realidad gracias a los grandes avances biotecnológicos.
- La ingeniería tisular y molecular puede acabar con la precariedad de tejidos y órganos.
- La célula patológica, hoy es una oportunidad terapéutica y la estamos reconvirtiendo en normal e, incluso hasta en un medicamento.

Los condrocitos autólogos son considerados medicamentos ya que se consigue con ellos una manipulación sustancial mediante su proliferación *ex vivo*.

SALA ESTERIL

Características de las instalaciones para el cultivo celular.

El tratamiento de las lesiones condrales mediante condrocitos autólogos está englobado dentro de lo que se conoce como terapia celular, y en concreto, sería una técnica de ingeniería tisular al emplear un trasportador para las células. Según la normativa vigente que regula los Medicamentos y Productos Sanitarios, de cuyo cumplimiento se encarga la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) dependiente del Ministerio de Sanidad, la terapia celular se considera como una terapia avanzada. Todo ello se encuentra recogido en una normativa europea de Diciembre de 2007 y según la misma, todo el procedimiento se tiene que realizar en unas instalaciones apropiadas (sala blanca, sala limpia o sala esteril), bajo unas condiciones determinadas denominadas Normas de Correcta Fabricación (NCF).

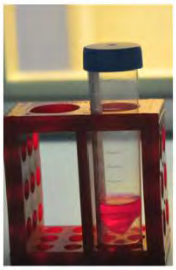
Para cumplir con la normativa, la Unidad de Investigación de la Clínica Cemtro de Madrid ha construido en dicho centro, llevada a cabo por una empresa de ingeniería especializada, una sala de estas características. Una de las funciones principales estriba en que este tipo de construcción es que se encuentra dividida en estancias con distintas presiones de aire, de modo que la estancia donde se encuentra la cabina de flujo laminar, que es donde se van a manipular las células, sea la que tenga mayor presión de aire. Esto se consigue mediante unidades impulsoras de aire, que mantienen la diferencia de presión entre salas contiguas. Con ello se consigue que la calidad del aire, medido por el número de partículas en suspensión, en la estancia donde se van a manipular las células sea la máxima, es decir, que el aire que rodea la cabina de flujo laminar apenas si tiene partículas en suspensión. El personal que va a trabajar con las células debe someterse a tres cambios de vestuario antes de acceder a la estancia donde se encuentra la cabina de flujo laminar.

Tanto las instalaciones como el correcto cumplimiento de las NCF es inspeccionado por la AEMPS. En cuanto a las NCF son normas denomina-

das de calidad total y aseguran que todas las variables que intervienen en la producción están totalmente controladas, asegurando la calidad de todos los cultivos producidos. Por un lado se controla todo el material que se va a utilizar en los cultivos, desde el material plástico, tubos, reactivos, medios de cultivo, antibióticos, etc., como el instrumental usado. Con respecto al instrumental, el procedimiento asegura que todos los aparatos se encuentran perfectamente calibrados en todo momento y en perfectas condiciones de uso, y que se posee un plan de calibración y mantenimiento de los mismos. Por supuesto, también las condiciones ambientales de las distintas estancias de la sala estéril están continuamente monitorizadas. Otro de los aspectos regulados es el procesamiento concreto de procesamiento y manipulación de las biopsias y todos los protocolos relativos al cultivo primario, mantenimiento de los mismos y los posteriores subcultivos que se realicen. De este modo se consigue que todo el procedimiento llevado a cabo sea homogéneo, independientemente de la persona que lo esté realizando. Por último, las NCF también regulan uno de los aspectos más importantes de todo el proceso que es el control de calidad de las células. Se establecen qué tipo de controles de calidad se van a realizar, en qué momentos y con qué métodos, con el fin de asegurar que las células que se van a implantar al paciente son de la máxima calidad.

SALA LIMPIA o ESTÉRIL

BIOPSIA de CARTÍLAGO



CRECIMIENTO CELULAR
37º C y 5% CO_2

PRODUCTO FINAL:
20-30 millones de células

APÉNDICE FINAL

TÉCNICA QUIRÚRGICA MACI

1.- Cultivo de condrocitos autólogos adultos
En nuestro laboratorio.

2.- Siembra de los condrocitos autólogos cultivados sobre la membrana de colágeno
En la figura de color verde.

3.- Malla de membrana de colágeno
Con los condrocitos integrados, tomados en nuestro laboratorio.

4.- Preparación y medida del defecto osteocondral
Cóndilo externo, rodilla derecha.

5.- Preparación de la membrana de MACI
Ajustada a la lesión.

6.- Tras aplicar Tisucol en defecto, se pega la membrana de MACI
Tisucol es un pegamento biológico.
Otras veces se podrá suturar la membrana a los bordes del cartílago.
Es posible realizar este paso por vía artroscópica.

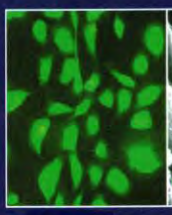


Fig. 1

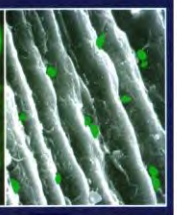


Fig. 2

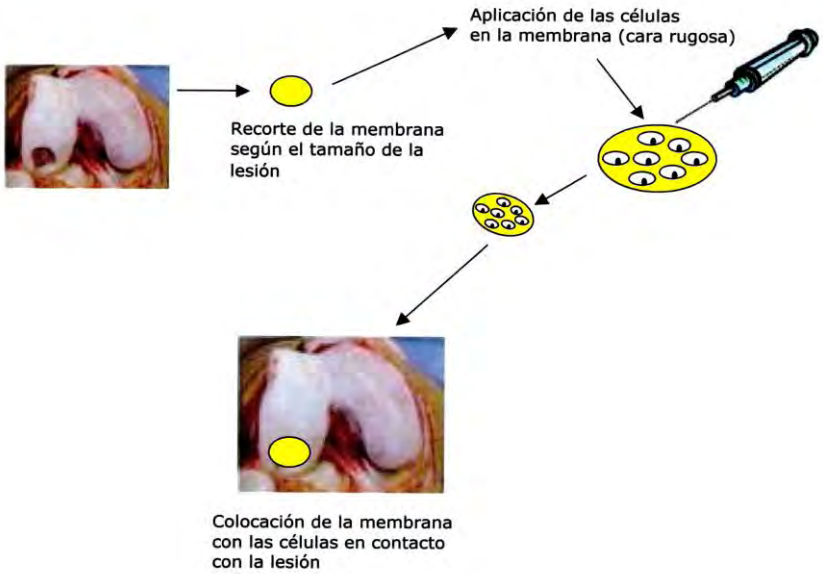
Fig. 3

Fig. 4

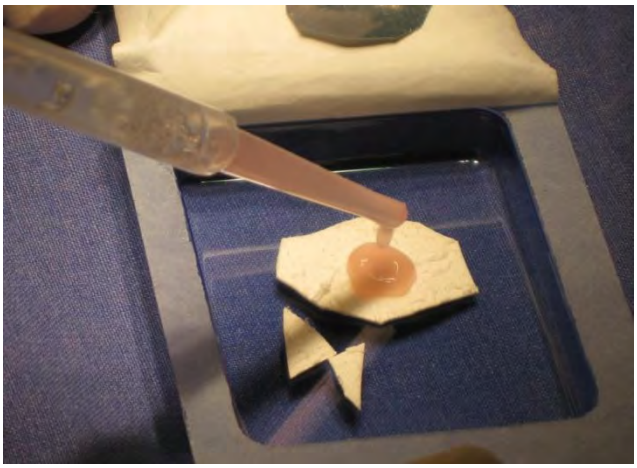
Fig. 5

Fig. 6

Esquema del procedimiento del Instant MACI.

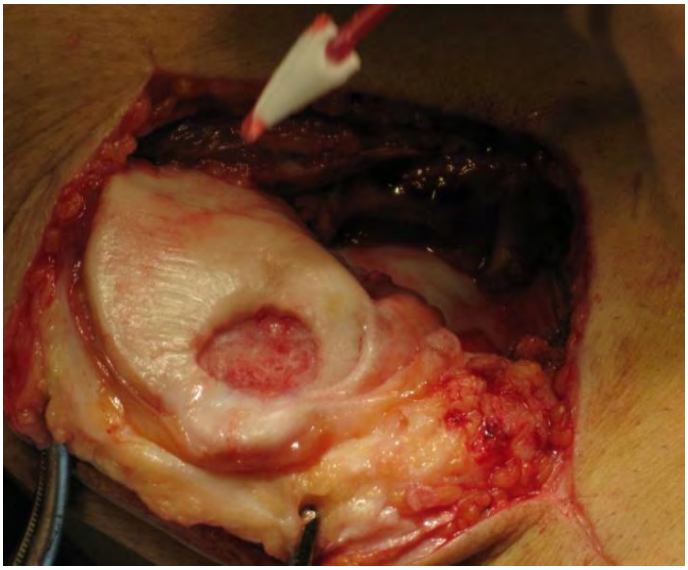


CASO CLÍNICO INSTANT CEMTROCELL (ICC)

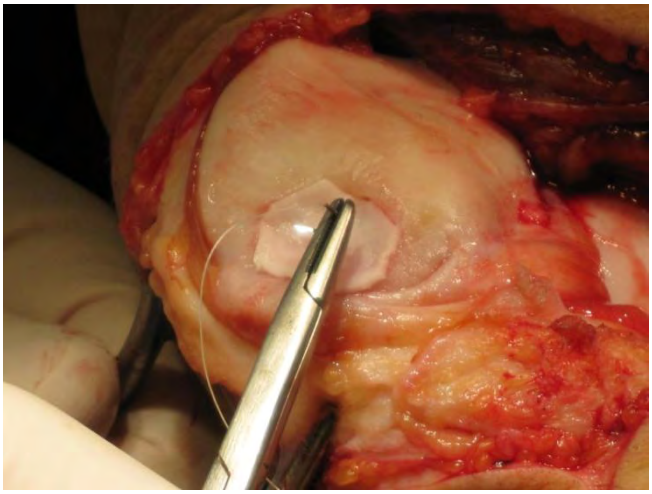


Depositando el cultivo celular sobre la membrana ajustada a la lesión

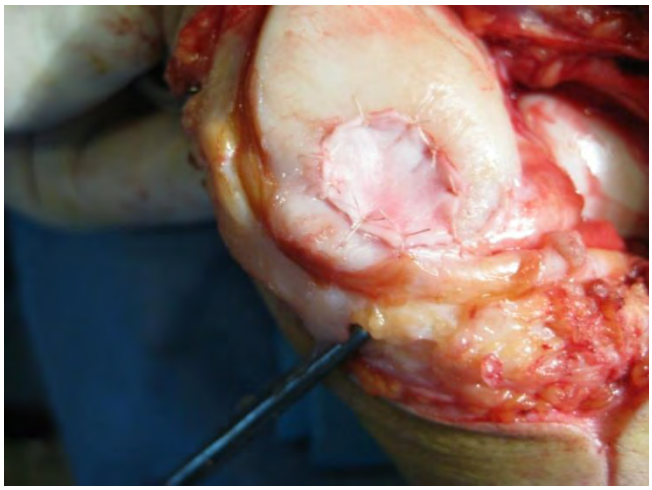
Células sobre membrana



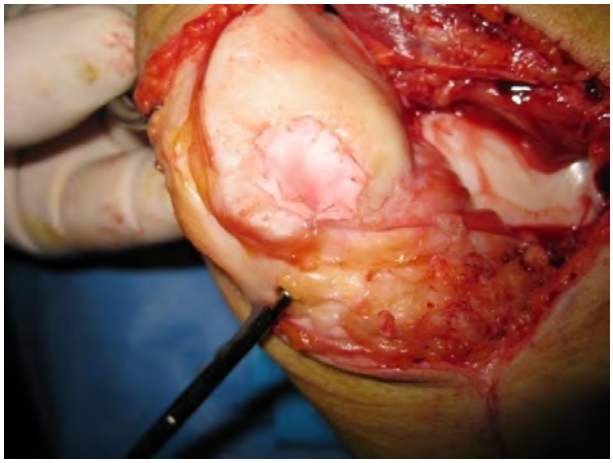
Preparación de la lesión de cartílago de la rotula



Sutura de la membrana con las células a los bordes de la lesión

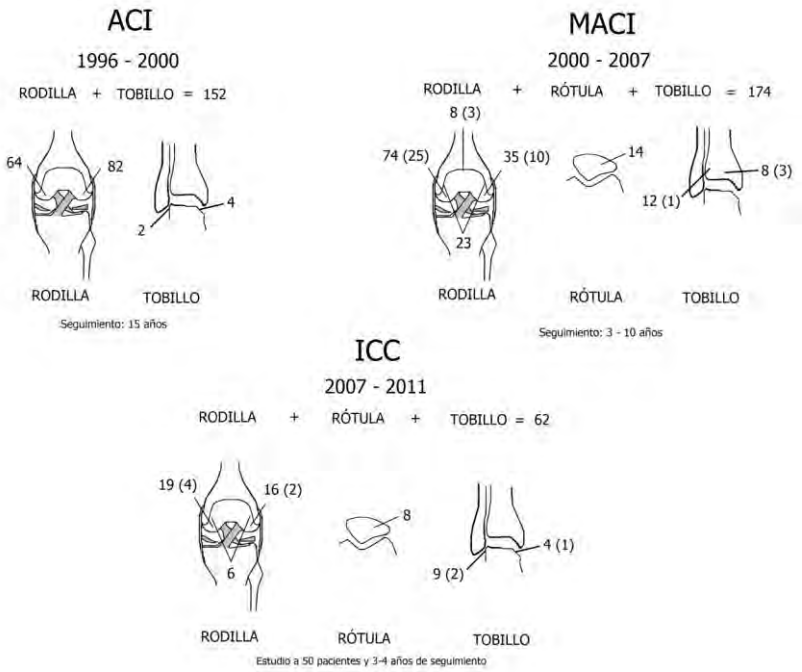


Sutura terminada



Thisucol sobre los puntos de sutura

Casuistica de casos de implantes de condrocitos
Clínica Cemtro: 388 casos



INSTANT CEMTROCELL®
Para preservar las articulaciones sinoviales

Principio Activo / El Medicamento
La célula (condrocito)

Dosis
Densidad celular: 5 – 7 millones por cm^2

Mecanismo de Acción
Producción de matriz extracelular (cartílago hialino)

Indicaciones
Defectos condrales y osteocondrales

Obtención
A partir de células autólogas de la misma estirpe

Aplicación
Cultivo celular sobre membrana aplicado en el defecto condral con cirugía

Containdicaciones
- Alergias al colágeno
- Infecciones articulares
- Desalineaciones de miembros
- Artrosis avanzadas
- Más de 55 – 60 años
- Hepatitis B y C, VIH
- Multioperados de cartílago

Advertencias para el paciente
- Seguir las instrucciones de su médico
- No apoyar en 4 – 8 semanas
- Mantener la articulación móvil (permeable)
- Controlar la temperatura
- Usar muletas para desplazarse

BIBLIOGRAFÍA

Abelow, S. P.; Guillén, P. y Ramos, T. (2006). Arthrocopic technique for matrix-induced autologus chondrocyte implantation for the large chondral defects in the knee and ankle. Operative Techniques in Orthopaedics.16: 257-261

Abelow, S. P.; Guillén, P.; Guillén, M.; Guillén, I. (2010), "Osteochondral lesions of the talar dome: New horizons in cartilage replacement". AANA Advanced Arthroscopy. The Foot and Ankle 2010; págs. 135-145.

Altman, R. D. et alts. (1998), "Practice quidelines in the management of osteoarthritis". Osteoarthritis and Cartilage. Vol. 6: Supplement a mayo 1998; págs. 22-24.

Audet J. (2004), "Stem cell bioengineerlng for regenerative medicine." Expert Opin Biol Ther. 4: págs. 631-644.

Brittberg, M.; Lindahl, A.; Nilsson, A., et al. (1994), "Treatment of Deep Cartilage Defects in the Knee with Autologous Chondrocyte Transplantation". N Engl J Med; 331: págs. 889-895.

Brinker (2001), "Plyseal Injuri". Rev. Of Orthopaedic trauma. Págs. 397-399.

Chang, RW.; Falconer, J.; Stulberg, SD, et alt. (1993), "A randomized controlled trial of arthroscopic surgery versus closed-needle joint lavage for patients with osteoarthritis of the knee". Arthritis Rheum; 36:289-296.

Chevalier, X.; Richette, P. (2005), "Cartilago articular normal: anatomía, fisiología y metabolismo". Doi: 10.1016/S1286-935X(05)43399-7.

Friedman, MJ.; Berasi, CC.; Fox, JM. et alt. (1984), "Preliminary results with abrasion arthroplasty in the osteoarthritic knee". Clin. Orthop. 182: 200-205

Fodor WL. (2003), "Tissue engineering and cell based therapies, from the bench to the clinlc: the potentlal to replace, repair and regenerate." Reprod Biol Endocrinol. 1: pág. 102.

Gigante, A.; Bevilacqua, C.; Rivenuto, A. ; Mattioli-Belmonte, M.; Greco, F. (2007), "Membrane-seeded autologojus chondrocytes: cell viability and characterization ai surgery". Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc; 15: págs. 88-92.

Gobbi, A.; Francisco, R. A.; Lubowitz J. H. et alt. (2006), "Osteochondral lesions of the talus redomized trial comparing chondroplasty microfacture and osteochondrial autograft transplantation". Arthroscopy. 22: 1085-1092.

Guillén García, P. (2000), "Reparación del cartílago articular: Injertos osteocondrales, cultivo de cartílago articular". Revista de la Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología. Año 65. ISSN 1515-1786. Nº 3. Págs. 228-235.

Guillén García, P. (1991), "Arthoscopic laser surgery in treating the knee injuries of leading professional athletes". American Journal of Arthrocopy. Nov. 1991; I. 9: 15-18.

Guillén García, P. (1994), "2.1 m. Holmium: YAG Arthoscopic laser Partial Meniscectomy in Athletes: 100 cases." Arthroscopy Laser Surgery. Clinical Applications. Editor: A.T. Brillhart. Springer-Verlag.

Guillén García, P. (1996), "Defectos condrales: tratamiento con implante de condrocitos cultivados (ICA)." Ed. Mapfre 1996, págs. 401-414.

Guillén García, P. (1997), "Defectos condrales: tratamiento con implante de condrocitos cultivados (ICA)". Ed. Mapfre, S.A. 1997. VI-48: págs. 519-538.

Guillén García, P. (1997), "Genufonía (Lenguaje de la rodilla)". Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Tomo CXIV, Cuaderno Primero: págs. 169-190. Madrid.

Guillén García, P. (1997), "Medidor de la dureza del cartílago o Identador". Editorial Mapfre, S.A. VI-46:497.

Guillén García, P. (1997), "Mapa modelo o pattern cartilaginoso de la 1de nuestra invención". Editorial Mapfre, S.A. VI-47:513-518.

Guillén García, P. (2000), "Injerto de meniscos y condrocitos autólogos". Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, 2000. Tomo CXVII; págs. 723-740. Madrid.

Guillén García, P. (2010), "Medicina Celular en las lesiones del Sistema Músculo Esquelético (Deporte). (Células para curar)". Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, 2010. Tomo CXXVII; págs. 171-183.

Guillén, P.; Jiménez Collado, J.; Madrigal, J. M.; Concejero, V. y Sobrado, J. (1985), "Traumatismos deportivos de la rodilla". Rev. Ortop. Traumatol. 29: págs. 295-318.

Haggart G. E. (1947), "Surgical treatment of degenerative arthritis of the knee joint". 236: págs. 971-973.

Hangody, L.; Kish, Z. et alt. (1997). "Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report." Traumatol Arthrosc. 5: 262-267.

Hunter, W. (1743), "On the structure and diseases of articulating cartilages." Philos Trans R. Soc Lond B. Biol Sci; 42 (B): 514-521.

Jackson, RW.; Marans, HG.; Silver, RS. (1988),"Arthroscopic treatment of degenerative arthritis of the knee". J Bone Joint Surg; 70B:332 (abstract).

Jiménez Collado, J.; Guillén García, P. y Sobrado Pérez, J. (1994), "Rodilla: Morfogénesis, Anatomía Clínica, Vías de Acceso". Ed. Mapfre. Págs. 161-170.

Lavernia, C. J.; Guzmán, J. F.; Gachupin García, A. (1997), "Cost-effectiveness and quality of live of life in knee arthroplasty." Clin. Orthop.; 345: págs. 134-139.

Macmull, S.; Skinner, J.A.; Bentley, Carrington, R.W.J.; Briggs, T.W.R. (2010), "Treating articular cartilage injuries of the knee in young people". BMJ; 340: págs. 587-592.

Magnuson P. B. (1941), "Joint debridement surgical treatment of degenerative arthritis". Sur Gynecol Obstet; 73: págs. 1-9.

Mankin, H. J. (1982), "The response of articular cartilage to mechanical injury". J. Bone Joint Surg. 64 A:460-466).

Miller, (2000). "Joints". Rev. of Orthopaedics 3ª Ed. Págs. 40-46.

Minas, T. (1997), "Treatment of Chondral Defects in the Knee"**.** Orthopedic Special Edition. Summer Fall: págs. 69-74.

Mithoefer, K.; Williams, R. J.; Warren, R. F. (2005), "The microfracture technique for treatment of articular cartilage lesions of the knee: a prospective cohort study." J. Bone Joint Surg Am. 87: 1911-1920.

Muellner, T. y cols. (2001),"Failed Autologous Chondrocyte Implantation. Complete Atraumatic Graft Delamination after Two Years". The American Journal Sports Medicine. Vol. 29, Nº 4, págs. 516-519.

Neumann, P.J. et alt. (1997), "Are methods for estimating QALYs in cost-effectiveness analysis improving?" Med Decis Makind; 17: 402-408.

O´Driscoll, S. (1997), "Periosteal transplantation: Articular cartilage regeneration: Chondrocyte transplantation and other technologies" Pre-

sented at the annual meeting of the American of Orthopaedic Surgeons, San Francisco, CA, February, 1997.

Outerbridge, H. K. et al. (1995), "The use of lateral patellar autologus grafit for the repair of a large osteochondral defect in the knee". J. Bone Joint Surg. 77A:65-72.

Peterson, L. (1977), "Articular cartilage regeneration: Chondrocyte Transplantation and other technologies". Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, San Francisco, CA, February 1997.

Peterson, L.; Minas, T.; Brittberg, M. et alt. (2000), "Two to nine year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee". Clin. Orthop. 374: 212-234.

Pridie, KH. (1959), "A method of resurfacing osteoarthritic knee joints". J Bone Joint Surg; 41B: 618-619

Rodrigo, J. J. et alt. (1994), "Improvement of Full-Thickness Chondral Defect Healing in the Human Knee After Debridement and Microfacture Using Continuous Passive Motion" The American Journal of Knee Surgery 7:109-116.

Safran, M. R.; Kim, H.; Zaffagnini, S. (2008), "The use of scaffolds in the management of articular cartilage injury". J Am Acad Orthop Surg; 16: págs. 306-311.

Saris, D.; Vanlauwe, J. Victor, J. et alt. (2008), "Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture." Am. J. Sport Med. 36: 235-246.

Sharma, A.; Wood, L.D.; Richardson, J.B., et al, (2007), "Glycosamynoglican profiles of repair tissue autologous chondrocyte implantation differ from control cartilage". Arthritis Res Ther; 9: págs. 1-10.

Steadman, J. R.; Rodkey, W. G.; Singleton, S. B.; Briggs, K. K. (1997), "Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results." Oper Tech Orthop; 7: 300-304.

Tuan RS; Eyre D; Schurman DJ. (2004), "Biology of developmental and regenerative skeletogenesis." Clin Orthop. 427 (Suppl): pág. S10.

Vega Álvarez, J. A. et al. (2002), "Bioquímica y Biología del Cartílago Articular". Rev. Ortop. Y Trauma. Oct. 2002, vol. 46, fasc. 5: Págs. 391-400.

PALABRAS FINALES A CARGO DEL

EXCMO. DR. D. PEDRO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

PRESIDENTE DE LA ACADEMIA DE FARMACIA

SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA

Excmas. e Ilmas. personalidades,

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos,

Amigos y compañeros,

Sras. y Sres.

Nuestra Institución, se complace esta noche en recibir en su seno a un personaje ilustre de nuestra Comunidad, alguien que tiene más que demostrado a lo largo del tiempo tanto su enorme capacidad humana como profesional y que además, presume siempre de sus orígenes allá por donde va, lo que nos demuestra una vez más lo acertado de su elección para formar parte de esta Academia.

Quiero dar las gracias al Dr. Carlos Ferrándiz por la laudatio que acaba de hacer a cerca del nuevo compañero. Todos los asistentes han podido observar que como entre traumatólogos anda el juego, nuestro querido académico, ha sabido trasmitir con su exposición la esencia del Dr. Guillén.

Del excelente discurso que acabamos de escuchar esta tarde, la primera conclusión que se me plantea es la enorme cercanía que existente actualmente entre la traumatología y los procesos celulares y moleculares, materias que se encuentran ubicadas dentro del campo de la bioquímica, lo que indica que especialidades, que hace no muchos años estaban bastante distantes, a través del conocimiento, la investigación y en definitiva el deseo de recurrir a cualquier fuente capaz de resolver los problemas que se plantean en el día a día, hayan sido capaces de fundirse y de crear tantas expectativas como las que acabamos de escuchar.

Desde el punto de vista profesional, me gustaría manifestar que en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, en donde trabajo, llevamos ya bastantes años con una línea de investigación muy cercana a la traumatología. El remodelado óseo.

Dentro de esa línea, entre otros, hemos podido estudiar a través de varias tesis doctorales: Los marcadores bioquímicos de remodelado en el estudio de la masa ósea de la mujer murciana post-menopáusica no osteoporótica.

También hemos profundizado en la evaluación de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo en pacientes con fibrosis quística.

Igualmente, hemos trabajado en el estudio de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo y genotipado de polimorfismos en el diagnóstico de la enfermedad ósea en el paciente trasplantado renal. Los objetivos que en su momento nos marcamos dentro de este estudio fueron los siguientes:

1. Estudiar las características demográficas y clínicas de una población de pacientes trasplantados renales que puedan afectar a la incidencia de patología óseo-metabólica en el periodo postrasplante.

2. Estudiar la evolución de la masa ósea utilizando la densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello femoral en los pacientes durante un periodo de dos años desde el trasplante renal, estudiar la

influencia de los principales factores clínicos y farmacológicos en la evolución de la masa ósea en este periodo de tiempo.

3. Evaluar la función renal, el metabolismo fosfocálcico y lipídico y el estado del remodelado óseo mediante marcadores bioquímicos y estudiar las correlaciones existentes con la densidad mineral ósea.

4. Evaluar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo frente a la densitometría ósea como prueba estándar y estudiar la combinación de marcadores de formación y resorción más adecuada para el diagnóstico y seguimiento de enfermedad ósea en el paciente trasplantado renal.

5. Conocer la frecuencia genotípica de los polimorfismos de los genes que codifican el colágeno tipo 1 (Col1A1-Sp1), receptor de calcitonina (CTR-AluI), receptor de vitamina D (VDR-FokI, VDR-BsmI) y el receptor de estrógenos (ESRalfa-XbaI, ESRalfa-PvuII) en los pacientes receptores de trasplante renal y evaluar la posible contribución de los polimorfismos encontrados al mayor riesgo de pérdida de masa ósea y desarrollo de fracturas.

6. Estudiar las correlaciones existentes entre los marcadores de remodelado óseo, los polimorfismos genéticos, factores clínicos y la pérdida de masa ósea medida por densitometría.

7. Establecer un posible protocolo de actuación en el diagnóstico precoz de enfermedad ósea en el paciente trasplantado renal que permita una intervención terapéutica adecuada que evite la pérdida de masa ósea y el consiguiente desarrollo de fracturas.

Los resultados de estos objetivos, se harán públicos el día 15 de este mes tras la lectura de la correspondiente Tesis Doctoral.

Pero últimamente, nos hemos adentrado un poco más en el campo de la traumatología, en colaboración con el Servicio de traumatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, estando trabajando en un ambicio-

so proyecto sobre el diseño y desarrollo de nuevos carriers para la liberación controlada de antibióticos (genta y vancomicina) en procesos de osteomielitis.

La osteomielitis, como todos los presentes saben, es una infección caracterizada por la destrucción progresiva inflamatoria del hueso, con necrosis y formación de hueso nuevo en oposición e involucra los diferentes componentes óseos: periostio, cavidad medular y hueso cortical.

El diagnóstico y el tratamiento tempranos usualmente llevan a la resolución completa de la infección; no obstante, un retraso en el diagnóstico o una terapéutica inadecuada pueden ocasionar el desarrollo de una infección crónica, que podría persistir por años, acompañándose de pérdida de la estructura normal del hueso y consecuentemente con alteraciones en la función.

La implantación de prótesis articulares en rodillas, caderas y hombros constituye una práctica habitual en todos los hospitales. La infección de prótesis articulares tiene lugar fundamentalmente, en el acto quirúrgico y por gérmenes de la flora cutánea del propio paciente.

Estas infecciones, representan también, una de las complicaciones más temidas y catastróficas en este tipo de cirugía, ya que no permiten un reimplante en corto espacio de tiempo, producen grandes defectos esqueléticos, disminuyen la calidad de vida del paciente e incrementan los costes sanitarios hasta 6 veces.

Los biomateriales, son materiales empleados para el relleno de cavidades y en algunos casos inducen cierta regeneración ósea, permitiendo la reposición del tejido perdido por la reacción quirúrgica. Se han estudiado también como sistemas de liberación de antibióticos en el lugar de la infección. La cinética de cesión del antibiótico puede ser más o menos prolongada dependiendo de los componentes y del método de elaboración empleado.

La utilización de materiales biodegradables evita una segunda operación para la extracción del sistema, con beneficio para el paciente y menor coste económico del proceso clínico.

El objetivo principal de este estudio es la elaboración de un biomaterial biodegradable que libere de manera constante, cantidades de los antibióticos, en este caso gentamicina y vancomicina para el tratamiento de la osteomielitis.

A través de este trabajo, estamos llevando a cabo diferentes gráficas para estudiar la cinética de liberación de estos fármacos en los distintos periodos, el grado de descomposición, la cantidad antibiótica absoluta liberada y así poder evaluar qué material tiene las prestaciones más adecuadas. También se está estudiando realizar junto con microbiología un análisis por medio de un antibiograma para ver la actividad antimicrobiana de los carriers.

Hasta ahora, todo lo que me he permitido hablar sobre la especialidad de nuestro nuevo académico, ha sido desde el punto de vista profesional.

Desde la vertiente personal, sólo me queda comentar que soy uno de sus más fervientes admiradores, ya que hay ciertos momentos en la semana, en los que disfruto llevando a cabo actividades deportivas. Me gustaría hacerlo mucho más pero no hay tanto tiempo. A resultas de ello y como consecuencia de que también me lo tomo en serio, a lo largo de los años, me he convertido en un buen cliente de su especialidad. Como consecuencia de ello, por unos u otros motivos, me presento ante Vd. con el siguiente currículum: dos intervenciones en el trocánter, una osteopatía del pubis y un manguito del rotador, por tanto, la llegada a esta Institución de una persona de su valía, a todos los académicos, en general, pero a mí en particular, me supone una motivación extra por motivos obvios de seguridad y tranquilidad.

Estimado compañero, bienvenido a esta tu nueva Institución en la que te deseamos que te sientas como uno más y en la que estamos deseosos de compartir contigo experiencias y conocimientos, y muy en especial, escu-

char todas esas interesantes anécdotas, que seguro has tenido y esperemos que durante muchos años sigas, conviviendo y tratando a tantos y tantos deportistas, personas ilustres y famosas y sabios anónimos que han hecho de ti la referencia de lo que actualmente eres.

Esperamos, consideres un motivo de orgullo y satisfacción el pertenecer a esta Institución, tanto, como nosotros apreciamos el que formes parte de la misma.

Esto es todo, muchas gracias por su atención.

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL DR. C. FERRÁNDIZ

DISCURSO DEL DR. PEDRO GUILLÉN

IMPOSICIÓN DE LA MEDALLA

DISCURSO DEL DR. PEDRO MARTÍNEZ, PRESIDENTE DE LA ACADEMIA DE FARMACIA SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA

ASISTENTES AL ACTO

ACADEMIA DE FARMACIA SANTA MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA

Región de Murcia
Consejería de Universidades, Empresa e Investigación

Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Política Social

FUNDACIÓN CAJAMURCIA

Asamblea Regional de Murcia

fundaciónHEFAME

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE EDUCACIÓN

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS REGIÓN DE MURCIA

Clínica CEMTRO

FUNDACIÓN Dr. Pedro Guillén