



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

Luis Guillermo Ibarra Ibarra

ESPECIALIDAD EN:

***Ortopedia***

***IMPLANTE ARTROSCÓPICO DE CONDROCITOS AUTÓLOGOS EN MATRIZ  
ENCAPSULADA VERSUS MICROFRACTURAS PARA EL TRATAMIENTO DE  
LESIONES CONDRALES EN RODILLA. SEGUIMIENTO A 6 AÑOS DE UN  
ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO.***

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
***ORTOPEDIA***

**P R E S E N T A:**

*Fernando Barbosa Martín*

PROFESOR TITULAR

*Juan Antonio Madinaveitia Villanueva*

DIRECTOR DE TESIS

*Félix Enrique Villalobos Córdova*



Ciudad de México

Febrero 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***IMPLANTE ARTROSCÓPICO DE CONDROCITOS AUTÓLOGOS EN MATRIZ  
ENCAPSULADA VERSUS MICROFRACTURAS PARA EL TRATAMIENTO DE  
LESIONES CONDRALES EN RODILLA. SEGUIMIENTO A 6 AÑOS DE UN  
ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO.***

---

DR. JUAN ANTONIO MADINAVEITIA VILLANUEVA  
**PROFESOR TITULAR**

---

DR. FÉLIX ENRIQUE VILLALOBOS CÓRDOVA  
**DIRECTOR DE TESIS**

---

DR. FÉLIX ENRIQUE VILLALOBOS CÓRDOVA  
**ASESOR DE TESIS**

***IMPLANTE ARTROSCÓPICO DE CONDROCITOS AUTÓLOGOS EN MATRIZ  
ENCAPSULADA VERSUS MICROFRACTURAS PARA EL TRATAMIENTO DE  
LESIONES CONDRALES EN RODILLA. SEGUIMIENTO A 6 AÑOS DE UN  
ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO.***

---

**DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD**

---

**DR. HUMBERTO VARGAS FLORES  
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA**

---

**DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL  
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO**



## Dedicatorias

A mi madre Adela, por impulsarme y brindarme todo el apoyo y cariño para realizarme profesionalmente.

A mi padre Miguel, quien me dejó su invaluable ejemplo de humildad y responsabilidad social, pilares fundamentales para el ejercicio de la medicina.

A mi esposa Analía, quien es mi mayor pilar y juntos somos el mejor equipo. Gracias por siempre creer en mi.

## Agradecimientos

Este trabajo recibió apoyo financiero de CONACYT, fondos sectoriales, con número de registro SALUD 2009-01-115542.

Agradezco a mi director y asesor de tesis, el Dr. Enrique Villalobos, quien desde el primer año de la residencia me aceptó como colaborador en este protocolo de investigación.

A todos los autores de este ensayo, que por sus valiosas aportaciones al proyecto, se convirtió finalmente en una publicación en la revista de mayor impacto en ortopedia: *The American Journal of Sports Medicine*.

Finalmente agradezco al INR, mi sede de residencia, que me ha dado los medios para formarme como ortopedista.

## Índice

Resumen .....	7
Introducción .....	8
Objetivos .....	10
Hipótesis .....	10
Marco teórico .....	10
Cartílago Articular	
Generalidades.....	10
Relación entre Estructura y Propiedades Biomecánicas .....	11
Colágenos .....	11
Proteoglicanos y Glicosaminoglicanos .....	12
Condrocitos .....	13
Agua .....	13
Zonas .....	14
Lesiones Condrales	
Epidemiología .....	15
Cuadro Clínico .....	16
Diagnóstico	
Interrogatorio .....	16
Examen Físico .....	17
Evaluación Radiográfica .....	18
Tomografía Computarizada .....	19
Evaluación de las Lesiones Condrales .....	19

Tratamiento .....	20
Evaluación Postoperatoria .....	21
Justificación.....	27
Planteamiento del Problema .....	27
Identificación y Operacionalización de Variables .....	28
Material y Métodos .....	29
Diseño del Estudio y Tamaño de la Muestra .....	29
Criterios de Inclusión .....	29
Criterios de Exclusión .....	30
Técnica Quirúrgica y Rehabilitación .....	31
Evaluación .....	33
Análisis Estadístico .....	36
Resultados .....	37
Características de los Pacientes .....	37
Resultados Estructurales .....	39
Resultados Clínicos .....	42
Correlaciones .....	45
Discusión .....	45
Conclusiones .....	50
Bibliografía .....	51
Anexos	
Lista de Cuadros .....	56
Lista de Figuras .....	56
Publicación.....	56

## Resumen

**Antecedentes:** pocos ensayos clínicos controlados aleatorizados han comparado la eficacia a mediano y largo plazo del implante artroscópico de condrocitos autólogos en matriz encapsulada (ICAME) versus microfracturas (MFx) para lesiones condrales de rodilla. **Objetivo:** comparar los resultados estructurales, clínicos y de seguridad en un seguimiento a mediano y largo plazo del ICAME versus MFx como tratamiento de lesiones condrales sintomáticas en rodilla. **Materiales y métodos:** se aleatorizaron 48 pacientes de entre 18 y 50 años de edad, con lesiones condrales de rodilla grado III–IV de la ICRS de 1–4 cm<sup>2</sup>, en una proporción 1:1 a los grupos ICAME y MFx. Se realizó una evaluación prospectiva secuencial utilizando mapeo en T2 con RMN, puntuación MOCART, segunda vista artroscópica, escalas clínicas, tasa de respuesta al tratamiento, eventos adversos y fracaso del tratamiento. **Resultados:** se dio seguimiento por 6 años en promedio (rango: 4–9 años) a 35 pacientes (18 ICAME y 17 MFx) con una lesión promedio de  $1.8 \pm 0.8$  cm<sup>2</sup> (rango: 1–4 cm<sup>2</sup>). ICAME demostró resultados estructurales significativamente mejores que MFx a los 1 y 6 años del postquirúrgico. Ambos grupos mostraron mejoría clínica significativa a los 6 años del postquirúrgico en comparación con su estado prequirúrgico, sin embargo se observaron diferencias significativas a favor del grupo ICAME a los 2, 4 y 6 años. Ningún grupo presentó eventos adversos graves relacionados al tratamiento. **Discusión:** después de comparar ICAME con MFx para lesiones condrales relativamente pequeñas (1–4 cm<sup>2</sup>) y con un sistema de evaluación multimodal, encontramos que ICAME es estructural y clínicamente superior a los 4 y 6 años del postquirúrgico. **Conclusiones:** nuestros hallazgos sugieren que el ICAME artroscópico podría considerarse como tratamiento de primera línea para lesiones condrales relativamente pequeñas de la rodilla según las expectativas del paciente. **Palabras clave:** rodilla; lesión condral; mapeoT2; ICAME; MFx.

## Introducción

Se ha reportado una prevalencia de lesiones condras de entre 11 y 63% en pacientes sometidos a artroscopía de rodilla y de 12% aproximadamente en la población general.<sup>2</sup> El tratamiento de las lesiones condras es importante ya que son prevalentes y pueden provocar dolor significativo y limitación funcional de la rodilla.<sup>36</sup> Así mismo, de no recibir tratamiento, estos pacientes se encuentran altamente predispuestos a desarrollar osteoartritis y discapacidad, lo que se asocia con un alto impacto socioeconómico.<sup>2</sup>

Las microfracturas (MFx), un procedimiento de estimulación de la médula ósea, se utiliza con frecuencia para reparar lesiones específicas del cartílago. Si bien las MFx pueden proporcionar buenos resultados clínicos, estos no siempre son duraderos. Estudios previos muestran que los pacientes con lesiones más pequeñas tienen mejores resultados clínicos con MFx que en los pacientes con lesiones más grandes. Sin embargo, se ha demostrado que el tejido de reparación con MFx es de naturaleza fibrosa en comparación con el tejido de reparación más hialino que se ha reportado con el implante de condrocitos autólogos en matriz encapsulada (ICAME).<sup>36</sup>

Las MFx son actualmente el tratamiento de primera línea para lesiones condras pequeñas y medianas dada la facilidad y bajo costo del procedimiento, así como los buenos resultados a corto plazo.<sup>12,15,29,33</sup> Sin embargo, se ha demostrado que aproximadamente el 47 al 80% de los pacientes muestran deterioro funcional después de 18 a 36 meses del postoperatorio, lo que ha llevado a la búsqueda de alternativas más duraderas.<sup>12,28,41</sup>

La terapia celular ha sido una parte integral de la evolución tecnológica en la reparación del cartílago, utilizando condrocitos para generar tejido de reparación eficaz.<sup>36</sup> El implante autólogo de condrocitos (ACI) es una técnica de restauración descrita inicialmente por Brittberg et al<sup>3</sup> en 1994 y es actualmente el procedimiento estándar para lesiones condras de rodilla de medianas a grandes, así como el tratamiento de segunda línea o procedimiento de rescate para lesiones pequeñas.<sup>15,29,33</sup> Las nuevas generaciones de ACI, como el implante de condrocitos autólogos en matriz encapsulada (ICAME), se han

desarrollado para superar varios problemas que afectan la primera y segunda generación de ACI, permitiendo que el implante sea mínimamente invasivo o artroscópico, lo que reduce los tiempos de cirugía, recuperación y complicaciones relacionadas a la cirugía.<sup>11,20,23,35,38,43</sup>

Hasta la fecha existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que comparen ICAME vs. MFX<sup>2,4,9,18,30,36</sup> y la mayoría utilizan medidas de resultado informadas por el paciente (escalas clínicas) como resultado primario. Las variables estructurales como el mapeo en T2 con resonancia magnética nuclear (RMN), la puntuación MOCART (observación del cartílago de reparación por resonancia magnética) o la segunda vista artroscópica se han utilizado de forma esporádica, con pocos puntos de corte y seguimiento a corto plazo.<sup>45</sup> Esto podría explicar el hecho de que no se hayan encontrado diferencias significativas consistentes entre estas dos técnicas con respecto a los resultados estructurales. Una evaluación estructural estandarizada con enfoques multimodales y seguimiento a largo plazo podría ayudar a comprender mejor el comportamiento del tejido y las posibles diferencias entre estas dos técnicas. Hasta donde sabemos, la evaluación de la eficacia a seis años de ICAME vs. MFX para tratar lesiones condrales de la rodilla aún no se ha reportado en ningún ensayo clínico controlado aleatorizado.

El implante de condrocitos autólogos en matriz encapsulada (ICAME) es una técnica 100% artroscópica que utiliza un andamio de ácido poliglicólico (*Neoveil Sheet; Gunze*) en el que se siembran y encapsulan los condrocitos autólogos cultivados. Esta técnica ha demostrado la formación de tejido de tipo hialino en estudios preclínicos<sup>25</sup>, así como resultados estructurales y clínicos prometedores, con un perfil de seguridad adecuado.<sup>20,31,42</sup> El objetivo principal de este estudio fue comparar los resultados estructurales y clínicos entre el implante artroscópico de condrocitos autólogos en matriz encapsulada (ICAME) y MFX después de 4 a 9 años de tratamiento para lesiones condrales sintomáticas de la rodilla. Este ensayo clínico controlado y aleatorizado se basó en la hipótesis de que ICAME logra mejores resultados clínicos y estructurales en comparación

con MFX como tratamiento para lesiones condrales sintomáticas de la rodilla en un seguimiento a mediano y largo plazo.

El primer paciente se inscribió en enero de 2010 y el análisis de los datos culminó en mayo del 2021.

## Objetivos

Comparar los resultados estructurales, clínicos y de seguridad en un seguimiento a mediano y largo plazo del ICAME vs. MFX como tratamiento de las lesiones condrales sintomáticas de la rodilla.

## Hipótesis

ICAME logra mejores resultados clínicos y estructurales en comparación con MFX como tratamiento para lesiones condrales sintomáticas de la rodilla en un seguimiento a mediano y largo plazo.

## Marco Teórico

### Cartílago Articular

#### Generalidades

El cartílago articular es un tejido compuesto principalmente por agua, colágeno y proteoglicanos. A diferencia de otros tejidos corporales, carece de vasos sanguíneos y nervios. Su nutrición es dada por difusión, lo que limita el número total de células en su interior. Probablemente esto favorezca sus propiedades biomecánicas ya que existe una relación indirecta entre el número de células y el grosor del cartílago.<sup>13</sup>

Macroscópicamente el cartílago articular es liso y homogéneo. Su espesor varía en las diferentes áreas de la rodilla (1 a 5 mm), siendo el rotuliano el más grueso con una media de 4.1 mm. A la palpación el cartílago sano es firme, resistente a la deformación, suave y resbaladizo.<sup>7,13</sup>



## Relación entre Estructura y Propiedades Biomecánicas<sup>13</sup>

Los principales componentes de la matriz extracelular del cartílago son: colágeno (75% del peso seco), proteoglicanos (20–30% del peso seco) y agua (65 al 80% del peso total). Las propiedades mecánicas del cartílago son conferidas por la interacción entre los componentes de la matriz extracelular. El cartílago articular tiene una estructura altamente organizada compuesta por zonas desde la superficie articular hasta el hueso subcondral: superficie articular (lámina splendens), zona superficial (tangencial), zona media (de transición), zona profunda (radial) y zona calcificada. La proporción de los componentes varía según la edad, el sitio dentro de la articulación y la profundidad desde la superficie (zonas). Debido a esto las propiedades mecánicas también varían a través de la profundidad.

Las células predilectas en el cartílago son los condrocitos, mismos que responden a un estímulo mecánico y bioquímico y son responsables de la producción constante de los componentes de la matriz extracelular, haciendo del cartílago un tejido metabólicamente activo. Cada célula está rodeada por una delgada matriz pericelular que forma unidades llamadas condrones. Estas unidades a su vez están rodeadas por las matrices territoriales e interterritoriales. La composición y la estructura organizativa del cartílago articular son fundamentales para el correcto funcionamiento de este tejido.

## Colágenos<sup>13</sup>

El colágeno tipo II es el más predominante en el cartílago articular. Otros tipos de colágeno distribuidos de manera diferente según la región del cartílago son los tipos IX, X, XI, VI, XII Y XIV. Representan más de la mitad del peso seco del tejido (50–90%) y forman partículas entrelazadas con los proteoglicanos. La distribución de las partículas de colágeno en el cartílago es muy heterogénea. Están orientados paralelos a la superficie articular y gradualmente se tornan perpendiculares al profundizarse. Esta disposición proporciona la capacidad de resistir fuerzas de cizallamiento y tensión. Debido a que las fibras de colágeno tienen una gran relación longitud/diámetro ofrecen poca o ninguna

resistencia a la compresión. En la parte media del tejido la organización es más aleatoria y a medida que aumenta la profundidad el contenido de colágeno disminuye.

### Proteoglicanos y Glicosaminoglicanos<sup>13</sup>

Los proteoglicanos son el segundo grupo más grande de macromoléculas en el tejido y representan del 10 al 15% del peso húmedo. Se componen de un núcleo proteínico con muchos glicosaminoglicanos unidos. Los glicosaminoglicanos son cadenas no ramificadas de polisacáridos compuestas de disacáridos repetidos de azúcares amínicos. El ácido hialurónico, condroitín sulfato, queratán sulfato y el dermatán sulfato son glicosaminoglicanos comunes presentes en el cartílago articular. El proteoglicano principal y más abundante en el cartílago articular es el agregano. Estas moléculas son capaces de unirse al ácido hialurónico y, a través de una proteína de unión (glicoproteína) pueden formar grandes agregados de proteoglicanos. La función biomecánica del ácido hialurónico es agregar los proteoglicanos e inmovilizarlos en la matriz extracelular. Desde un punto de vista mecánico, cuando se comprimen las moléculas de agregano en la red de colágeno forman una estructura de baja permeabilidad para retener la presión del fluido, proporcionando una rigidez compresiva al cartílago.

Los glicosaminoglicanos tienen carga negativa y se extienden desde el núcleo proteínico. Son separados unos de otros debido a la repulsión de las cargas. A diferencia de la distribución del colágeno, el contenido de proteoglicanos es menor en la zona superficial, aumentando hasta un 50% en las zonas media y profunda. Junto con los colágenos, los proteoglicanos son los componentes estructurales dominantes que soportan la carga de la matriz sólida. Su carga negativa las hace críticas para la funcionalidad del cartílago. Atraen iones y agua, ayudando en el mantenimiento de las propiedades mecánicas e hidratación de la matriz extracelular, proporcionando resistencia a la compresión.

### Condrocitos<sup>13</sup>

Los condrocitos son células especializadas originadas de las células madre mesenquimales, encargadas de sintetizar y mantener los componentes de la matriz extracelular y representan menos del 5% del volumen tisular en humanos. Los condrocitos contribuyen poco a las propiedades mecánicas del tejido. La densidad de las células es mayor en la zona superficial que en las zonas más profundas. Además, la forma y tamaño de las células también dependen de la zona en la que se encuentren, ajustándose a la orientación de las fibrillas de colágeno. En la zona superficial los condrocitos son más planos y alineados paralelos a la superficie articular. En la zona media son ovoides y se distribuyen aleatoriamente. En la zona profunda son redondos y alineados perpendicularmente a la línea de osificación. El proceso completo de estímulo celular e interacción con los componentes de la matriz extracelular no se ha comprendido en su totalidad, pero se sabe que los condrocitos responden a una variedad de estímulos bioquímicos y mecánicos que ocasionan la estimulación de los mecanorreceptores de la membrana celular, canales iónicos, receptores de integrina y los cilios primarios. La respuesta de los condrocitos depende de las características de la carga aplicada y de la zona del cartílago en la que se encuentran.

### Agua<sup>13</sup>

El agua representa alrededor del 75% del peso húmedo total del cartílago articular. Al igual que el contenido de colágeno, el contenido de agua disminuye con la profundidad, de aproximadamente 80% en la superficie articular hasta un 65% en el hueso subcondral. Se encuentran disueltos dentro del agua iones inorgánicos como el sodio, calcio, cloro y potasio. Además de su importante función en la distribución de las fuerzas de compresión, el agua lubrica la articulación y juega un papel importante en el transporte de nutrientes y de productos de deshecho dentro del tejido. El movimiento del agua y la resistencia friccional al flujo de agua son los principales mecanismos a través de los cuales el cartílago resiste las fuerzas de compresión. El flujo de líquido es mayor en la superficie

articular que en las zonas profundas del cartílago. La compactación de la zona superficial puede dar lugar a una deformación por compresión de hasta el 50%, mientras que en las zonas profundas es inferior al 5% debido a la impermeabilidad del hueso subcondral y al cartílago adyacente abultado.

### Zonas<sup>13</sup>

El cartílago articular se divide en zonas que van desde la superficie articular hasta el hueso subcondral. Estas zonas son diferentes en cuanto a la morfología celular, orientación de las fibras de colágeno y composición de agua y proteoglicanos. Todas estas variaciones están muy relacionadas a las propiedades mecánicas de cada zona.

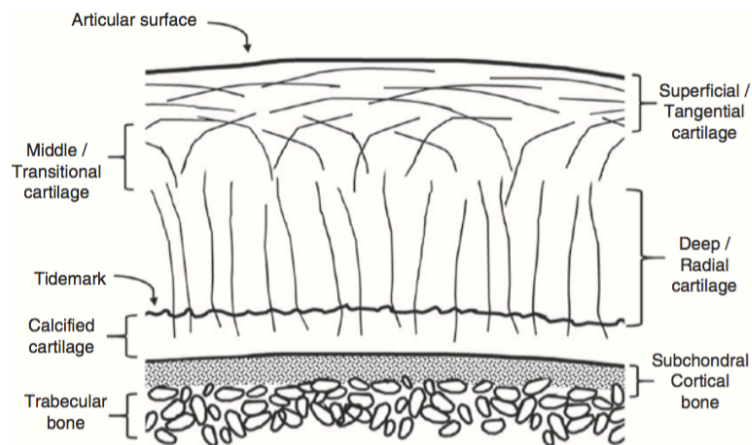
La zona más superficial, llamada lámina splendens carece de proteoglicanos y células. Está formada por fibrillas de colágeno organizadas paralelamente a la superficie articular.

La zona superficial es la zona más larga de todas y corresponde al 20% del tejido. Esta capa está compuesta por condrocitos aplanados dispuestos horizontalmente, así como de fibrillas de colágeno que discurren paralelamente a la superficie articular. Su permeabilidad es baja al igual que el contenido de proteoglicanos. De esta forma las fuerzas compresivas se redistribuyen radialmente a través del cartílago. Por otra parte, la distribución paralela de las fibras de colágeno proporciona resistencia a las fuerzas de tensión y cizallamiento.

La zona media ocupa del 40 al 60% del total del tejido. Contiene células esféricas y fibrillas de colágeno dispuestas aleatoriamente, lo que le permite a esta zona resistencia contra las fuerzas de cizallamiento. El contenido de proteoglicanos es mayor y el de agua es menor que en la zona superficial.

La zona profunda ocupa del 20 al 50% del tejido. Las células y las fibrillas de colágeno se organizan en columnas verticales perpendiculares a la superficie articular. Las fibras de colágeno en esta zona son de mayor diámetro y anclan el cartílago al hueso subcondral, lo que aporta resistencia ante las fuerzas compresivas.

Finalmente, la zona calcificada es una zona delgada entre la zona profunda y el hueso subcondral que contiene colágeno tipo X. Este tipo de colágeno constituye alrededor del 1% del colágeno total en el cartílago articular adulto y se encuentra solo en la zona calcificada. Su función es anclar el cartílago al hueso **[Figura 1]**.



**Figura 1** Arquitectura de la matriz extracelular del cartílago

Chappell et al. Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Articular Cartilage Structure and Biology (2021).  
 En Krych et al, *Cartilage Injury of the Knee: State-of-the-Art Treatment and Controversies* (pp. 37–50).  
 Springer International Publishing.

## Lesiones Condrales

### Epidemiología

Las lesiones condrales traumáticas de la rodilla ocurren en más de un tercio de los atletas y en una quinta parte de la población general. Las lesiones agudas ocurren en el 9 al 60% de las lesiones de ligamento cruzado anterior y en más del 90% de las luxaciones de patela. Se han reportado lesiones condrales focales en el 60 al 70% de los pacientes sometidos a una artroscopía de rodilla.<sup>16</sup>

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en el servicio de ortopedia del deporte y artroscopía del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra en donde se analizan 3,809 artroscopías de rodilla se reporta una prevalencia de lesiones condrales de 61 – 63%.<sup>24</sup>

## Cuadro Clínico<sup>17</sup>

La mayoría de las lesiones condrales sintomáticas de la rodilla se presentan con dolor, el cual puede estar asociado a aumento de volumen y/o disminución de los arcos de movilidad. Igualmente el paciente puede referir pérdida de la confianza en la rodilla afectada e incapacidad para reintegrarse a sus actividades cotidianas o deportivas. Es común que las lesiones condrales se asocien a otras lesiones dentro de la articulación. Entre los principales síntomas que sugieren una lesión concomitante se encuentran el bloqueo articular, chasquido y sensación de inestabilidad.

## Diagnóstico

### Interrogatorio<sup>17</sup>

Se debe realizar una historia clínica detallada para enfocada a buscar lesiones traumáticas o inestabilidad de la articulación. Los mecanismo traumáticos a menudo predicen la localización y tipo de lesión.

En caso de dolor patelofemoral se deben interrogar antecedentes de luxación patelofemoral, la cual puede asociarse a lesiones condrales en patela o tróclea y requerir procedimientos de estabilización. La edad de inicio, la frecuencia y gravedad son elementos claves dentro de la historia clínica.

Se deben cuestionar actividades deportivas, recreacionales y laborales. El historial deportivo debe incluir el tipo de actividad, nivel de competencia y las expectativas del paciente en cuanto al retorno a la actividad.

Es importante obtener información acerca de todos los tratamientos previos, incluyendo los no quirúrgicos como fisioterapia, infiltraciones intraarticulares, terapias alternativas y los tratamientos quirúrgicos.

El índice de masa corporal del paciente es una consideración importante. Un IMC elevado es un factor de riesgo para la progresión de una lesión condral y se correlaciona negativamente con las escalas clínicas y la supervivencia del injerto. Se debe alentar a los

pacientes que están por encima de su peso a establecer metas para la reducción de peso o de ser necesario acudir a ser valorados por nutrición.

Finalmente, se deben determinar y considerar las comorbilidades del paciente como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar u otros tromboembolismos, diabetes mellitus, artritis reumatoide, cáncer, enfermedades del tejido conectivo, etc. Así mismo en caso de presentar toxicomanías como el tabaquismo, se debe alentar a la suspensión del mismo antes del tratamiento.

### Examen Físico<sup>17</sup>

Una evaluación exhaustiva incluye una valoración global de la función de las extremidades inferiores. Se debe examinar la marcha y buscar dirigidamente deformidades en varo o valgo. Deben examinarse igualmente las caderas en busca de dolor o rango de movimiento limitado.

Se debe iniciar explorando la rodilla menos afectada y posteriormente la rodilla involucrada. Se inicia por la inspección, con la que podemos identificar la presencia de cicatrices quirúrgicas previas que puedan afectar los procedimientos futuros o derrame articular que sugiere una lesión aguda o irritación continua.

Se debe hacer una palpación de la línea articular, los ligamentos colaterales y las prominencias óseas subcutáneas que nos sirven como puntos de referencia. El examen de la fosa subcutánea es fundamental en la busca de masas ya que los quistes de Baker son comunes. Se debe evaluar el rango de movimiento. Un arco de movilidad menor a 90º es preocupante antes de la cirugía. El examen de los ligamentos colaterales consiste en la prueba de bostezo en varo y valgo a 0º y 30º de flexión. La prueba de cajón anterior, Pivot shift y Lachman se utilizan para evaluar una lesión del ligamento cruzado anterior. El cajón posterior y el Dial test evaluarán una lesión del ligamento cruzado posterior y la esquina posterolateral respectivamente. Los test de McMurray y Thessaly son útiles para la evaluación de lesiones meniscales y en menor medida pueden ser positivos con lesiones condrales en regiones anatómicas superpuestas.

La anatomía de la articulación patelofemoral se equilibra por fuerzas estáticas y dinámicas. La evaluación de la hiperlaxitud según los criterios de Beighton es fundamental al examinar inestabilidad. El dolor sobre el ligamento patelofemoral medial se conoce como signo de Bassett y es sugestivo de lesión. La crepitación patelar es un signo de mal pronóstico para las lesiones condrales en pacientes con inestabilidad. La prueba de aprehensión evalúa la incompetencia del ligamento patelofemoral medial. Por último, se debe evaluar el tracking patelofemoral realizando flexoextensión de la rodilla en busca del signo de la J.

### Evaluación Radiográfica<sup>17</sup>

La alineación de la rodilla es una consideración clave cuando se considera la restauración o reconstrucción del cartílago. Siempre se deben tomar radiografías AP de pie. La proyección de Rosenberg (PA en semiflexión y con carga de peso) nos permite valorar la porción funcional de los cóndilos. Se deben buscar cambios degenerativos, quistes subcondrales, disminución del espacio articular, osteofitos y esclerosis. Las lesiones condrales focales pueden no ser evidentes a menos de que exista una lesión osteocondral. Debe solicitarse y medirse el eje mecánico bipodálico de ambas extremidades. Para determinar la alineación de la rodilla, se obtiene el ángulo femorotibial y en caso de mala alineación se debe valorar la corrección de la misma antes o simultáneamente al procedimiento de restauración o reparación condral.

La vista lateral de la rodilla a 30° de flexión es de utilidad para evaluar la altura de la patela, la displasia troclear y proporciona una segunda vista para localizar lesiones en los cóndilos femorales. Se deben medir los índices de Caton–Deschamps, Insall–Salvati o de Blackburne–Peel para determinar si la altura de la patela se encuentra dentro del rango de normalidad.

La proyección de Merchant (vista axial con 45° de flexión) nos sirve para evaluar de una mejor manera la articulación patelofemoral en la zona de máximo encarrilamiento patelar. Es de utilidad para evaluar cambios degenerativos por artrosis, inclinación lateral



de la patela y displasia patelofemoral. Debido a la inestabilidad que ocasionan, las anomalías anatómicas como la patela alta, displasia troclear o la inclinación lateral excesiva de la patela deben abordarse antes o simultáneamente con la intervención del cartílago.

### Tomografía Computarizada<sup>17</sup>

La TC es valiosa para la evaluación de la anatomía patelofemoral en caso de inestabilidad o deformidades rotacionales en la rodilla. Se debe realizar la medición TT-TG (distancia entre el surco troclear y la tuberosidad tibial). Los valores por encima de 20 mm son anormales y entre 15 y 20 mm son limítrofes para inestabilidad patelar. La descarga de la faceta lateral mediante la medialización y anteriorización de la tuberosidad tibial puede corregir las fuerzas que causan la hiperpresión patelar lateral.

### Evaluación de las Lesiones Condrales<sup>17</sup>

La resonancia magnética es el estudio de imagen más valioso para evaluar la superficie articular. Gracias a las diferentes secuencias existentes, la resolución y discriminación del cartílago es mejor. El tamaño y la profundidad de las lesiones se puede medir con RMN; sin embargo es importante reconocer que este estudio con frecuencia subestima el tamaño. El MOCART es un sistema de puntuación del cartílago basado en RMN, y cuya utilidad principal es dentro del marco de la investigación.

La artroscopía diagnóstica nos mostrará de forma definitiva el tamaño, la ubicación y las características de la lesión condral. Durante este procedimiento se deben documentar con fotografías todas las estructuras intraarticulares y lesiones encontradas en el recorrido artroscópico, ya que esto proporciona consistencia al revisar los casos en el seguimiento. Las lesiones meniscales o ligamentarias deben tratarse antes o simultáneamente con el procedimiento de reparación o restauración condral. En caso de planificarse el implante de condrocitos autólogos, debe tomarse una biopsia de cartílago en el momento de la artroscopía diagnóstica.

La descripción de la lesión debe incluir el tamaño en mm de los planos medio–lateral y anteroposterior, profundidad y el fondo de la lesión (cartilagenoso, hueso subcondral, etc.). Los sistemas de puntuación más utilizados para las lesiones condrales son los de la “International Cartilage Repair Society” (ICRS) **[Cuadro 1]** y la de Outerbridge.

<b>Sistema de evaluación de lesiones condrales de la ICRS</b>		
<b>Grado 0</b>	Cartílago normal	
<b>Grado 1</b>	Lesiones superficiales (fisuras o grietas) sin profundidad significativa	
<b>Grado 2</b>	Lesiones que se extienden a <50% de la profundidad del cartílago	
<b>Grado 3</b>	Lesiones que se extienden a >50% de la profundidad del cartílago	A. Por encima de la lámina calcificada
		B. Por debajo de la lámina calcificada
		C. A través de la lámina calcificada pero encima del hueso subcondral
		D. Ampollas superficiales con >50% de lesiones subyacentes
<b>Grado 4</b>	Lesiones severamente anormales que se extienden a través del hueso subcondral	

**Cuadro 1** Clasificación para lesiones condrales de la "International Cartilage Repair Society"

Traducido de Hayek et al (2021). Assessment of Patient, Joint, Cartilage Injury Characteristics. En Krych et al, *Cartilage Injury of the Knee: State-of-the-Art Treatment and Controversies* (pp. 65–75). Springer International Publishing.

## Tratamiento

Las lesiones de menor grado pueden ser candidatas para técnicas de estimulación de la médula ósea, aunque se están viendo resultados cada vez mejores con el injerto osteocondral y el ICAME. Es importante determinar el área de la lesión, ya que es un factor clave para seleccionar el tratamiento. Para defectos menores de 2 a 4 cm<sup>2</sup> tanto las microfracturas como la mosaicoplastía son opciones de tratamiento razonables. Con respecto a los defectos mayores de 2 a 4 cm<sup>2</sup>, el ensayo clínico “SUMMIT” demostró que las lesiones de 3 cm<sup>2</sup> o más tenían mejores puntuaciones en KOOS dolor y función a los 2 y 5 años al comparar ICAME con microfracturas.<sup>17</sup>

Existen varios métodos para tratar los defectos condrales y osteocondrales sintomáticos de la rodilla, incluido el tratamiento no reparador (cambios en el estilo de vida, analgésicos, desbridamiento de la lesión, etc.), procedimientos reparativos (técnicas de

estimulación de la médula como las microfracturas) y procedimientos restauradores (mosaicoplastia, aloinjertos osteocondrales e implante autólogo de condrocitos).<sup>4</sup>

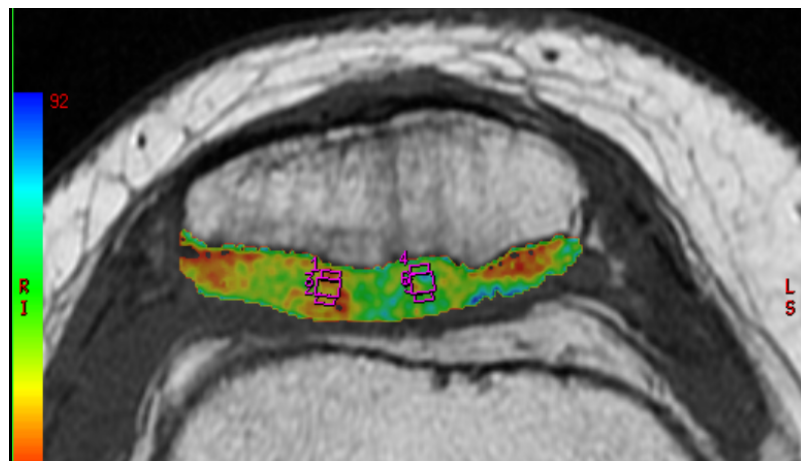
El implante autólogo de condrocitos (ACI) de primera generación, basado en introducir los condrocitos cultivados debajo de un parche de periostio suturado a la periferia de la lesión condral, presentaba las limitantes de requerir una cirugía abierta, riesgo de distribución irregular de las células y complicaciones postoperatorias como la hipertrofia del periostio. El ACI de segunda generación reemplazó el parche de periostio por una membrana de colágeno bioabsorbible con lo que se reportaron resultados clínicos similares a los del ACI de primera generación, pero con menos complicaciones. Sin embargo el ACI de segunda generación todavía requería una técnica quirúrgica abierta con suturas.<sup>4</sup> El ACI de tercera generación consiste en condrocitos cultivados en un andamio tridimensional y encapsulado con matriz.<sup>5</sup> Esta técnica se ha desarrollado para superar varios problemas que afectan la primera y segunda generación de ACI, permitiendo que el implante sea mínimamente invasivo o artroscópico, lo que reduce los tiempos de cirugía, recuperación y complicaciones relacionadas a la cirugía.<sup>11,20,23,35,38,43</sup>

### Evaluación Postoperatoria

La evaluación del resultado estructural después de la reparación condral se puede realizar mediante resonancia magnética, evaluación microscópica mediante toma de biopsia o evaluación macroscópica con una segunda vista artroscópica. La RMN cuantitativa continúa desarrollándose como un medio efectivo para la evaluación objetiva del cartílago, superando las limitaciones asociadas con las clasificaciones micro y macroscópicas del cartílago.<sup>46</sup>

El mapeo en T2 con resonancia magnética brinda información sobre la orientación del colágeno y el contenido de agua dentro del cartílago articular y ha demostrado ser útil para la evaluación longitudinal de las técnicas de reparación del cartílago. La resonancia magnética proporciona un estándar de resultado objetivo y esencial que aumenta la información obtenida de instrumentos clínicos validados, pero subjetivos.<sup>34</sup>

Las técnicas de RMN paramétricas o cuantitativas proporcionan una evaluación de los tiempos de relajación del tejido condral píxel por píxel, lo que permite la detección temprana de cambios en los elementos de la matriz condral y la organización del colágeno. El mapeo en T2 mapea cambios en el contenido de agua móvil y la orientación del colágeno. Después de la reparación del cartílago, las regiones de interés pueden colocarse sobre áreas de tejido reparado para evaluar los tiempos de relajación del tejido en comparación con cartílago articular normal<sup>46</sup> [Figura 2].



**Figura 2** Mapeo en T2 con RMN en cortes axiales para valorar el cartílago articular de la patela. Se colocaron las ROI 1, 2 y 3 sobre el cartílago nativo y las ROI 4, 5 y 6 sobre el tejido de reparación.

Se han desarrollado y validado una variedad de sistemas semicuantitativos para la evaluación de la reparación condral en la RMN. Uno de ellos es la escala de MOCART (Observación por Resonancia Magnética del Tejido Reparado). Este sistema se basa en la evaluación de nueve características imagenológicas del tejido de reparación, el hueso subcondral y la membrana sinovial<sup>46</sup> [Cuadro 2].

<b>Categoría</b>	<b>Criterio</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Volumen de llenado del defecto</b>	Completo o hipertrofia menor: llenado del 100% al 150% del volumen total del defecto	20
	Hipertrofia $\geq 150\%$ o llenado entre 75–99% del volumen total	15
	50–74% de llenado del volumen total	10
	25–49% de llenado del volumen total	5
	$<25\%$ de llenado del volumen total o delaminación completa <i>in situ</i>	0
<b>Integración al cartílago adyacente</b>	Integración completa	15
	Demarcación de bordes e interface $\leq 2\text{mm}$	10
	Interface $>2\text{mm}$ pero $<0\%$ de la longitud del tejido de reparación	5
	Interface $\geq 50\%$ de la longitud del tejido de reparación	0
<b>Superficie del tejido de reparación</b>	Superficie intacta	10
	Superficie irregular en $<50\%$ del diámetro del tejido de reparación	5
	Superficie irregular en $\geq 50\%$ del diámetro de tejido de reparación	0
<b>Estructura del tejido de reparación</b>	Homogéneo	10
	Heterogéneo	0
<b>Señal de intensidad del tejido de reparación</b>	Normal	15
	Ligeramente hipo/hiperintenso	10
	Marcadamente hipo/hiperintenso	0
<b>Defecto o sobrecrecimiento óseo</b>	Sin defecto o sobrecrecimiento óseo	10
	Defecto: profundidad $<$ al grosor del cartílago adyacente o sobrecrecimiento $<50\%$ del cartílago adyacente	5
	Defecto: profundidad $\geq$ del grosor del cartílago adyacente o sobrecrecimiento $\geq 50\%$ del cartílago adyacente	0
<b>Cambios subcondrales</b>	Sin cambios	20
	Mínimo edema con diámetro máximo $<50\%$ del diámetro del tejido de reparación	15
	Edema severo con diámetro máximo $\geq 50\%$ del diámetro del tejido de reparación	10
	Quiste subcondral $\geq 5\text{mm}$ en su diámetro más grande u osteonecrosis	0

**Cuadro 2** Evaluación MOCART 2.0.

Traducido de Schreiner et al. The MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) 2.0 Knee Score and Atlas. *CARTILAGE*. Published online August 17, 2019.

Para la evaluación macroscópica de la reparación condral, la puntuación de la ICRS ha demostrado ser válida y confiable. Ha sido catalogada como muy adecuada para analizar la reparación *in vivo*, debido a su validez, amplitud y utilidad para describir cada característica del cartílago individualmente. Contiene varias categorías, que se dividen en 13 subcategorías, permitiendo la evaluación de diferencias sutiles y facilitando las comparaciones estadísticas de las características individuales del cartílago<sup>46</sup> [Cuadro 3].

<b>Categoría</b>	<b>Criterio</b>	<b>Puntaje</b>
<b>I. Grado de reparación (profundidad) del defecto</b>	Al mismo nivel que el cartílago circundante	4
	75% de reparación de profundidad del defecto	3
	50% de reparación de profundidad del defecto	2
	25% de reparación de profundidad del defecto	1
	0% de reparación de profundidad del defecto	0
<b>II. Integración al borde circundante</b>	Integración completa con el cartílago circundante	4
	Separación del borde a <1mm	3
	¾ del injerto integrado, ¼ con separación >1mm	2
	½ del injerto integrado, ½ con separación >1mm	1
	Sin integración o hasta ¼ del injerto integrado al cartílago circundante	0
<b>III. Apariencia macroscópica</b>	Superficie lisa e intacta	4
	Superficie con fibrilaciones	3
	Pequeñas fisuras o grietas esparcidas	2
	Múltiples fisuras pequeñas o escasas fisuras grandes	1
	Degeneración total de la zona injertada	0
<b>Evaluación general de la reparación</b>	<b>Grado I</b> <b>Normal</b>	<b>12 P</b>
	<b>Grado II</b> <b>Casi normal</b>	<b>11-8 P</b>
	<b>Grado III</b> <b>Anormal</b>	<b>7-4 P</b>
	<b>Grado IV</b> <b>Severamente anormal</b>	<b>3-1 P</b>

**Cuadro 3** Puntuación de la ICRS para la evaluación macroscópica del tejido de reparación condral.

Traducido de Brittberg et al (2000). ICRS Cartilage Injury Evaluation Package. Tomado de: [https://cartilage.org/content/uploads/2014/10/ICRS\\_evaluation.pdf](https://cartilage.org/content/uploads/2014/10/ICRS_evaluation.pdf)

Las medidas de resultado informadas por el paciente (PROMs) validadas son un excelente medio para obtener las perspectivas de los pacientes de manera cuantitativa. Nos permiten evaluación de grandes cohortes. En estudios de revisión sistemáticos se ha recomendado el uso de IKDC subjetivo (International Knee Documentation Committee), KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) y el score de Lysholm para defectos condrales focales. Las encuesta de Tegner, que evalúa el nivel de actividad, es particularmente útil para la población joven y activa posterior a una técnica de reparación condral<sup>46</sup> [Cuadro 4].

PROM	Número de preguntas	Dominios/subescalas	Rango de puntuación
<i>Encuestas específicas de rodilla</i>			
International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Score	18	1. Síntomas 2. Deportes 3. Actividades cotidianas 4. Funcionalidad actual de la rodilla (no incluido en el puntaje total)	0–100 en donde 100 representa el nivel más alto de funcionalidad (las subescalas se suman para la puntuación final)
Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)	42	1. Dolor 2. Síntomas 3. Actividades de vida diaria 4. Deporte y actividades recreativas 5. Calidad de vida	0–100 en donde 0 representa problemas extremos de la rodilla y 100 ausencia de problemas (las 5 subescalas se puntúan por separado)
Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMANC)	24	1. Dolor 2. Rigidez 3. Funcionalidad física	0–96 en donde 96 representa un nivel superior de dolor, rigidez y limitaciones funcionales (las subescalas se suman para la puntuación final)
Lysholm Knee Score	8	1. Cojera 2. Apoyo 3. Bloqueo articular 4. Inestabilidad 5. Dolor 6. Tumefacción 7. Subir escaleras 8. Agacharse	0–100 en donde 100 indica la función más alta sin discapacidad o síntomas de rodilla (los puntajes de cada dominio se suman para la puntuación final)
<i>Encuestas de actividad</i>			
Tegner Activity Score	1	Actividad basada en actividades laborales y deportivas	0–10 en donde 0 representa discapacidad debido a síntomas de rodilla y 10 representa participación en fútbol/fútbol americano/rugby de alto rendimiento a nivel nacional o internacional
Marx Activity Scale	4	1. Correr 2. Desacelerar 3. Recortar 4. Pivotear	0–16 en donde una puntuación más alta representa una participación más frecuente en las 4 funciones de la rodilla (los puntajes de cada función se suman para la puntuación final)

**Cuadro 4** Medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) utilizadas para la evaluación de la lesión y reparación condral en la rodilla

Traducido de Wolfe et al (2021). How Do We Best Measure Outcomes Following Cartilage Repair Surgery? En Krych et al, *Cartilage Injury of the Knee: State-of-the-Art Treatment and Controversies* (pp. 25–35). Springer International Publishing.

El propósito del score IKDC subjetivo es detectar la mejoría o deterioro de los síntomas, la función y las actividades deportivas. Incluye 18 ítems: 7 sobre síntomas, 1 sobre deportes, 9 sobre actividades diarias y 1 sobre función actual de la rodilla. Las puntuaciones de cada ítem se suman para dar la puntuación total, donde la puntuación máxima de 100 indica ausencia de síntomas y que no hay limitación con actividades diarias o deportivas. La diferencia mínima clínicamente importante es de 6.3 puntos a los 6 meses y de 16.7 puntos a los 12 meses del postoperatorio.<sup>46</sup>

El KOOS se utiliza para medir las opiniones de los pacientes sobre su rodilla y problemas asociados durante un seguimiento a corto y largo plazo (1 semana hasta décadas). Incluye 5 dominios: frecuencia y severidad del dolor durante actividades, síntomas, dificultades experimentada durante actividades de la vida diaria, dificultades experimentada con actividades deportivas y recreativas y calidad de vida. Cada uno de estos dominios se puntúan por separado, lo que mejora la interpretación clínica. Esto también asegura la validez del contenido en grupos de diferentes edades y niveles de actividad. KOOS es particularmente adecuado después de la cirugía de cartílago porque contiene todos los ítems del WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Scale), la PROM más utilizada para osteoartritis y como tal puede dar una idea sobre el desarrollo de una osteoartritis secundaria.<sup>46</sup>

La escala de Lysholm evalúa 8 ítems: cojera, apoyo, bloqueo, inestabilidad, dolor, derrame, capacidad para subir escalones y para ponerse de cuclillas. Se recomienda en el contexto de la reparación condral. Su principal utilidad es para los médicos dando seguimiento a sus propios pacientes. Tiene un efecto grande reportado al año y 6 años después de las microfracturas.<sup>46</sup>

Las escalas de Tegner y Marx se pueden utilizar para describir la actividad recreativa general antes y después de la cirugía, así como para evaluar el retorno al deporte.<sup>46</sup>



## Justificación

Este es uno de los pocos estudios que comparan dos técnicas 100% artroscópicas de reparación condral, con una amplia evaluación estructural y clínica y que somete al 85–90% de los pacientes a una segunda vista artroscópica. Esto permite una mejor comprensión del comportamiento del tejido de reparación, así como de la respuesta de los pacientes a cada uno de los tratamientos.

Dentro de los beneficios obtenidos al efectuar este estudio se encuentra demostrar una técnica de reparación condral estructural y clínicamente superior, como mayor tasa de respuesta a mediano y largo plazo de seguimiento, proponiendo un cambio en los algoritmos actuales para el tratamiento de primera línea de las lesiones condrales.

## Planteamiento del Problema

Las lesiones condrales son un hallazgo común en las artroscopías de rodilla. Si no reciben tratamiento, ocasionan un dolor incapacitante y conducen a cambios degenerativos a una edad temprana. Las microfracturas son actualmente el tratamiento de primera línea para las lesiones condrales relativamente pequeñas, sin embargo, han mostrado un deterioro clínico progresivo después de 2 a 4 años posterior a la cirugía. Las nuevas técnicas de implante autólogo de condrocitos han surgido como una alternativa más duradera para estas lesiones.

Estas técnicas más nuevas, como el trasplante autólogo de condrocitos asistido por matriz, no se consideran tratamientos de primera línea porque son más costosas, no hay pruebas suficientes de su durabilidad y requieren una intervención más invasiva (abierta/mini artrotomía), pensadas como una “exageración” para lesiones condrales relativamente pequeñas. Nuestra técnica de ICAME es 100% artroscópica y ha mostrado buenos resultados clínicos a corto y mediano plazo. La mayor durabilidad del ICAME artroscópico (de ser probada) podría compensar el mayor costo ya que no se necesitará ninguna otra intervención en un seguimiento más prolongado.

Se requieren ensayos clínicos controlados aleatorizados con un seguimiento más largo y una evaluación estructural más extensa que comparen estas dos técnicas para llegar a conclusiones objetivas sobre la técnica ideal para tratar pacientes con lesiones condrales relativamente pequeñas en la rodilla.

### Identificación y Operacionalización de Variables

<b>Variables</b>	<b>Unidad</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Variable de desenlace</b>
Edad	Años	Cuantitativa continua	No (demográfica)
Sexo	Hombre/Mujer	Cualitativa nominal	No (demográfica)
Lateralidad	Izquierda/derecha	Cualitativa nominal	No (demográfica)
Seguimiento promedio	Meses	Cuantitativa continua	Si
IMC	Kg/m2	Cuantitativa continua	No (demográfica)
Tamaño de lesión	cm2	Cuantitativa continua	Si
Clasificación ICRS	Grado I, II, III o IV	Cualitativa nominal	Si
Localización	CFM/CFL/Tróclea/ Patela	Cualitativa nominal	No (demográfica)
Cirugía	MFx/ICAME	Cualitativa nominal	Si
Cirugía asociada	-	Cualitativa nominal	No (demográfica)
Mapeo T2 con RMN	ms	Cuantitativa continua	Si
MOCART 2.0	-	Cuantitativa continua	Si
Puntaje ICRS de 2ª vista artroscópica	Grado I, II, III o IV	Cualitativa nominal	Si
Lysholm	-	Cuantitativa continua	Si
Tegner	-	Cuantitativa ordinal	Si
IKDC subjetivo	-	Cuantitativa continua	Si
KOOS-S	%	Cuantitativa continua	Si
KOOS-P	%	Cuantitativa continua	Si
KOOS-ADL	%	Cuantitativa continua	Si
KOOS-SR	%	Cuantitativa continua	Si
KOOS-QoL	%	Cuantitativa continua	Si
Tasa de respuesta al tratamiento	%	Cuantitativa continua	Si
Eventos adversos	-	Cualitativa nominal	Si
Falla del tratamiento	Necesidad de reintervención Si/No	Cualitativa nominal	Si

## Materiales y Métodos

### Diseño del Estudio y Tamaño de la Muestra

Este ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo y de un solo centro se realizó para comparar la eficacia estructural y clínica entre MFx e ICAME. Ambos procedimientos fueron estandarizados y realizados por 6 ortopedistas con entrenamiento en cirugía artroscópica (C.I., E.V., A.I., F.J.P.J., L.S.S, A.A.). Esta investigación se realizó en el “Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra”. El primer paciente se enroló en enero de 2010 y el último paciente evaluado fue en enero de 2019.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. Las lesiones condrales fueron diagnosticadas por resonancia magnética y posteriormente confirmadas por artroscopía. La aleatorización se realizó una vez confirmada la lesión condral grado III–IV de la ICRS DE 1 a 4 cm<sup>2</sup>. Un asistente de investigación estratificó a los pacientes en una proporción 1:1 para el grupo MFx o ICAME utilizando el método de minimización descrito por Taves<sup>40</sup>, en función de la ubicación de la lesión y las anomalías concomitantes.

Este estudio se realizó de acuerdo con las guías de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por un comité de ética y una junta de revisión interna. El ensayo está registrado en Clinical–Trials.gov (NCT01947374) y se realizó de acuerdo con las guías CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Se otorgó una beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (SALUD 2009–01–115542). Los patrocinadores y terceros adicionales no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis o la redacción del artículo.

### Criterios de Inclusión

- Pacientes dispuestos y capaces de dar su consentimiento informado.
- Edad entre 18 y 50 años.
- Índice de masa corporal <30 kg/m<sup>2</sup>.
- Lesión condral sintomática en la rodilla grado III–IV de la ICRS diagnosticada por RMN.

- Lesiones condrales focales de un área de 1 a 4 cm<sup>2</sup> ubicadas en los cóndilos femorales, la tróclea o la patela.
- Eje mecánico <10% de la línea neutra medido con una proyección de eje mecánico bipodálico con carga de peso.
- Pacientes sin contraindicación médica para someterse a MFX por artroscopía o toma de biopsia y posterior ICAME artroscópico.
- Pacientes dispuestos y capaces de seguir el protocolo de rehabilitación.

### Criterios de Exclusión

- Lesión osteocondral.
- Tratamiento quirúrgico previo de las lesiones condrales.
- Osteoartritis avanzada de rodilla grado III o IV de Kellgren–Lawrence.
- Resección meniscal previa o al momento de la cirugía de más del 50% en el compartimiento tratado.
- Inestabilidad ligamentaria de la rodilla no tratada previamente o al momento de la cirugía.
- Mala alineación patelofemoral (tilt patelar  $\geq 10^\circ$  en la proyección de Merchant o una medición TT–TG  $\geq 15$  cm en la TAC) no tratada previamente o al momento de la cirugía.
- Infiltración de ácido hialurónico o plasma rico en plaquetas en el último año.
- Uso crónico de anticoagulantes.
- Pacientes diagnosticados con cáncer o en tratamiento con quimioterapia.
- Paciente que no puede someterse a RMN.
- Pacientes embarazada o con intención de quedar embarazada durante el primer año después de enrolarse.
- Antecedente de enfermedad autoinmune.
- Infección por VIH o hepatitis B o C crónica.
- Alergia a la gentamicina.
- Alcoholismo o uso de drogas.
- El investigador considera que el paciente tiene pocas probabilidades de cumplir con el protocolo.
- Patología neurovascular afectando las extremidades inferiores.
- Cualquier forma de artritis inflamatoria.
- Antecedente de infección en la rodilla o diagnóstico de osteomielitis.
- Enfermedad sistémica descontrolada (diabetes mellitus, hipotiroidismo, etc.).

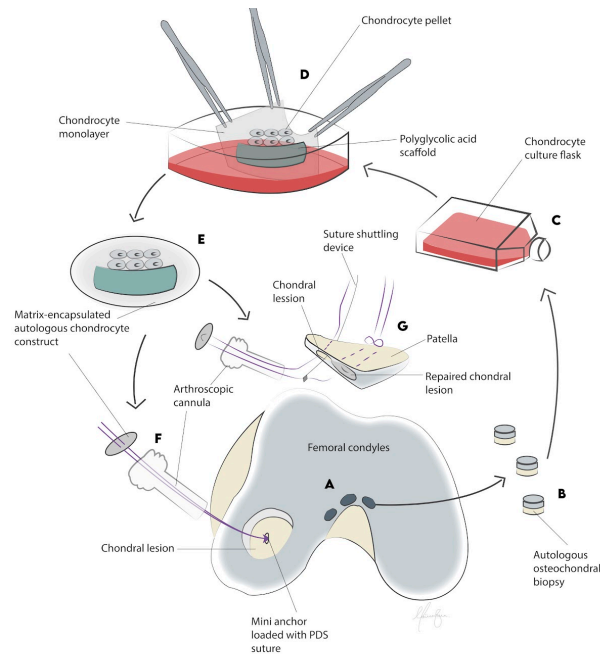
## Técnica Quirúrgica y Rehabilitación

*Microfracturas:* para los pacientes asignados al grupo de MFx, las lesiones se trataron con la técnica original descrita por Steadman et al.<sup>39</sup>

*Implante de Condrocitos Autólogos en Matriz Encapsulada:* se realizó una técnica 100% artroscópica denominada ICAME **[Figura 3]**. Una vez confirmada la lesión condral, se obtuvo una biopsia de cartílago de un área sin carga de peso del surco intercondíleo y se trató cualquier anomalía concomitante de la rodilla durante la misma cirugía. La biopsia se envió a un laboratorio de buena práctica y manufactura siguiendo los parámetros mínimos de bioseguridad previamente descritos para el transporte de condrocitos, aislamiento, expansión y formación de constructos.<sup>42</sup> Posteriormente un andamio de ácido poliglicólico de 8 mm de diámetro (Neoveil sheet) fue sembrado y envuelto con condrocitos autólogos cultivados.

El implante artroscópico se realizó 6 a 8 semanas después, previo desbridamiento de la lesión condral. Si la lesión se localizaba en los cóndilos femorales o en la tróclea, se introducía en el centro del defecto una mini ancla (DePuy Mitek) con una sutura de polidioxanona (PDS) del número 0. Con asistencia de dos agujas de calibre 16, se pasaban los cabos de la sutura en el ancla a través del constructo de condrocitos autólogos encapsulados en matriz. Con un nudo artroscópico deslizante de bajo perfil se introducía el polímero a la articulación sobre la lesión condral a través de una cánula artroscópica transparente de 10 mm (Smith & Nephew). Si la lesión se localizaba en la patela, se introducía a la articulación una guía tibial para reconstrucción de ligamento cruzado anterior (guía para LCA; DePuy Mitek) apuntando hacia la lesión condral. Con ayuda de 2 clavos de Steinmann de 2 mm se perforaba retrógradamente la patela a través de la guía de LCA hasta ver el clavo salir por la lesión condral. Esto se repetía para formar una perforación similar a 4 mm aproximadamente de la primera, pero aún dentro de la lesión. En cada perforación se introducía un pasa suturas (Chia Percpasser; DePuy Mitek), se recuperaban dentro de la articulación y se extraían por uno de los portales artroscópicos. Mientras tanto, se montaba el constructo de condrocitos autólogos encapsulados en

matriz en una sutura de PDS número 0 usando dos agujas calibre 16. Cada cabo de la sutura se pasaba por el asa de los pasa suturas y se extraían de la articulación a través de las perforaciones en la patela. El constructo se colocaba firmemente sobre la lesión condral y se hacía un nudo quirúrgico sobre la cortical anterior de la patela.<sup>20,32,42,43</sup>



**Figura 3** Implante artroscópico de condrocitos autólogos encapsulados en matriz (ICAME)

A) Biopsia condral obtenida por vía artroscópica de una región sin carga de peso de la rodilla. B) Las biopsias osteocondrales son transportadas a un laboratorio de buena práctica y manufactura para el aislamiento de los condrocitos. C) Condrocitos expandidos en caja con medio de cultivo. D) Se coloca un andamio de ácido poliglicólico (8 mm de diámetro) sobre una monocapa de condrocitos. Se coloca encima del andamio un pellet de condrocitos con 2/3 de los condrocitos cultivados y estos se cubren y “encapsulan” con la monocapa de condrocitos. E) El constructo de ICAME listo para implantación. F) ICAME en el cóndilo femoral: el constructo se implanta en el centro de la lesión colocando una mini ancla cargada con una sutura de polidioxanona (PDS). Los cabos de la sutura se pasan a través del constructo y con un nudo deslizante se empuja el constructo por una cánula artroscópica hacia la lesión condral. G) ICAME en la patela: el constructo se carga con una sutura de PDS. Se perforan 2 túneles en la rótula con técnica de “retrodrilling” y se pasan dos pasasuturas por los túneles para recuperar los cabos de la sutura. Se jalan las suturas para introducir el constructo a la articulación hacia la lesión. Se anuda la sutura sobre la cortical anterior de la patela.<sup>21</sup>

*Rehabilitación:* todos los pacientes fueron rehabilitados siguiendo el mismo protocolo.<sup>43</sup>

Durante las primeras 6 a 8 semanas los pacientes se sometieron a lo siguiente: (1)

descarga de peso de extremidad afectada, (2) movimiento pasivo continuo de la rodilla por 4 a 6 hrs diariamente, (3) fisioterapia enfocada al dolor y al derrame articular, (4) progresión del rango de movilidad (10º por semana) y (5) fortalecimiento muscular. El fortalecimiento isométrico de los cuádriceps y flexores de la rodilla se inició tempranamente en el programa de rehabilitación y se avanzó progresivamente a ejercicios contra resistencia. El programa de fortalecimiento muscular fue pautado por una evaluación isocinética inicial y evaluaciones periódicas a partir de los 4 meses. El regreso completo a las actividades deportivas se permitió después de 1 año.

### Evaluación

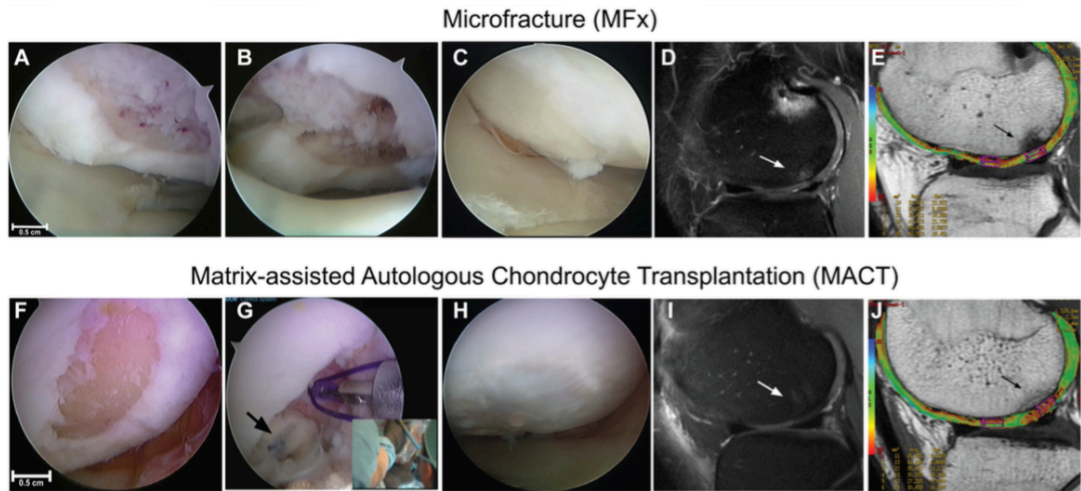
El mapeo en T2 con RMN fue el resultado primario. Los resultados secundarios fueron el MOCART, la segunda vista artroscópica, los PROMs, la tasa de respuesta al tratamiento, los eventos adversos y el fracaso del tratamiento.

*Resonancia Magnética:* para la evaluación por imagen se utilizaron el mapeo en T2 con RMN y la puntuación de MOCART 2.0 **[Figura 4]**.<sup>37</sup> El mapeo en T2 con RMN se realizó antes de la operación y a los 1, 2, 4 y 6 años del postquirúrgico. La puntuación de MOCART se realizó a los 3 meses y a los 1, 2, 4 y 6 años del postquirúrgico. Ambas evaluaciones fueron realizadas por un radiólogo independiente con entrenamiento previo en resonancia magnética del sistema musculoesquelético (S.C.G.) en consenso con un ortopedista con interés especial en imagen del sistema musculoesquelético (E.V.). El coeficiente de correlación intraclase entre los evaluadores fue de 0.9. No fue posible realizar una evaluación cegada porque las anclas utilizadas para el ICAME eran visibles en las imágenes y revelaban el método de tratamiento. La RMN se realizó con un equipo de 1.5 Teslas (GE Healthcare) utilizando una antena para rodilla de alta definición de 8 canales (GE Healthcare). La evaluación morfológica estándar por RMN se realizó utilizando una secuencia “Fast Spin Echo” (FSE) en los planos axial, sagital y coronal. Las imágenes fueron adquiridas con un tiempo de repetición de 1800 a 1450 ms; un tiempo de eco de 30 a 40 ms; un “Echo Train Length” (ETL) de 6 y una resolución espacial con frecuencia de

256 mm, fase de 256 mm y 3 mm en 2 excitaciones. El mapeo cuantitativo en T2 se realizó utilizando una secuencia de pulsos “multislice” “multiecho”. Se muestrearon un total de 8 ecos: múltiplos secuenciales del tiempo del primer eco (10–11 ms) en un tiempo de repetición de 800 ms y una resolución del plano con frecuencia de 384 mm, fase de 256 mm y 3 mm en 2 excitaciones. El conjunto de datos se analizó utilizando un mapa codificado por colores con un rango de 25 a 91 ms (FuncTool 4.5.9; GE Healthcare). Se obtuvieron un total de 6 regiones de interés (ROIs): 3 del cartílago nativo y 3 del tejido de reparación. Las ROI 1 y 2 correspondían a áreas rectangulares de 2 mm<sup>2</sup> ubicadas en el cartílago nativo sano: la ROI 1 se colocó en la capa profunda del cartílago y la ROI 2 en la capa superficial. La ROI 3 correspondía a un área rectangular de 4 mm<sup>2</sup> que incluía a la ROI 1 y 2 y, por lo tanto, era el promedio de estas últimas. Las ROIs 4, 5 y 6 se dimensionaron, moldearon y colocaron de la misma manera que las ROIs anteriores pero sobre el tejido de reparación. La ROI 3 se usó como la “ROI nativa” y la ROI 6 como la “ROI de reparación”.

*Segunda vista artroscópica:* se realizó un año después de la cirugía en todos los pacientes que dieron su consentimiento informado **[Figura 4]**. No se obtuvieron muestras para evaluación histológica. Dos artroscopistas (R.A.V., T.C.) (distintos al médico tratante y cegados al método de tratamiento) llevaron a cabo la evaluación del tejido de reparación utilizando el puntaje de la ICRS mientras veían el video de la artroscopía. El coeficiente de correlación intraclase entre los evaluadores fue de 0.7.





**Figura 4** Técnica artroscópica y evaluación estructural para (A-E) microfracturas (MFx) e (F-J) implante de condrocitos autólogos en matriz encapsulada (ICAME)

El tamaño de la lesión condral se midió artroscópicamente con una probeta meniscal. A) Una lesión condral localizada en el cóndilo femoral lateral (CFL). B) MFx realizadas en la lesión condral con una lezna artroscópica (se observa el cuerno anterior del menisco lateral en la parte inferior de la lente del artroscopio). C) Segunda vista artroscópica al año de MFx (puntuación macroscópica de la ICRS: 9/12). D) RMN en corte sagital a los 9 años de MFx (puntuación MOCART: 50/100). La flecha blanca apunta al tejido de reparación. E) Mapeo en T2 con RMN a los 9 años de MFx (región de interés del tejido de reparación [ROI 6]:  $42.5 \pm 18.5$  ms). La flecha negra apunta al tejido de reparación. F) Una lesión condral localizada en el CFL. G) ICAME artroscópico: una mini ancla bioabsorbible cargada con una sutura de polidioxanona 0 se coloca en la lesión condral previamente desbridada para introducir y fijar un constructo. La flecha negra apunta al primer constructo ya fijado en su sitio (imagen-en-imagen “vista de condror” del quirófano). H) Segunda vista artroscópica al año del ICAME (puntuación macroscópica de la ICRS: 11/12). I) RMN en corte sagital a los 9 años del ICAME (puntuación MOCART: 75/100). La flecha blanca apunta al tejido de reparación. J) Mapeo en T2 con RMN a los 9 años del ICAME (ROI 6 del tejido de reparación:  $30.7 \pm 16.8$  ms). La flecha negra apunta al tejido de reparación.<sup>21</sup>

*Evaluación clínica:* se utilizaron medidas de resultado reportadas por los pacientes (PROMs) para evaluar los síntomas y la función de los pacientes. Un ortopedista independiente y cegado al método de tratamiento documentó las escalas de Lysholm, Tegner, IKDC subjetivo y KOOS previo a la cirugía y al 1, 2, 4 y 6 años del postquirúrgico.

*Tasa de respuesta al tratamiento:* se realizó un subanálisis exploratorio no preespecificado de la tasa de respondedores. Los pacientes se consideraron “respondedores” si lograban la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) para KOOS–Dolor (KOOS–P) y KOOS–Actividades deportivas/recreacionales (KOOS–SR). Los valores de MCID se calcularon

específicamente para la población estudiada mediante un método basado en la distribución que consistía en la mitad de la desviación estándar (DE) de nuestro cambio con respecto a las puntuaciones iniciales de KOOS–P y KOOS–SR en cada corte de tiempo (2, 4 y 6 años).

*Evaluación de seguridad:* los eventos adversos se documentaron y reportaron en cada consulta de seguimiento. El fracaso del tratamiento se definió como la necesidad de una reintervención debido a los síntomas causados por el defecto primario y el desprendimiento o ausencia >50% del tejido de reparación durante la segunda vista artroscópica.

### Análisis Estadístico

Se realizó un cálculo del tamaño de la muestra utilizando los valores anticipados del mapeo en T2 (en ms) del tejido de reparación posterior a MFx e ICAME en base a estudios previos.<sup>20</sup> Se seleccionó como resultado primario al mapeo en T2 con RMN ya que fue considerado el criterio no invasivo y más objetivo para determinar la calidad del tejido de reparación. Los parámetros utilizados fueron 2 grupos de estudio independientes, un alfa de .05, una potencia del 80%, una media anticipada para MFx de  $50.87 \pm 7.84$  ms y una media anticipada para ICAME de  $43.73 \pm 2.99$  ms. Se obtuvo un tamaño de muestra de 38 (19 para MFx y 19 para ICAME) y se agregaron 5 pacientes adicionales a cada grupo por pérdidas probables, con un tamaño de muestra final de 48 (24 para MFx y 24 para ICAME). Todos los datos continuos con distribución normal se expresaron en términos de medias  $\pm$  DE y los datos categóricos como frecuencias y porcentajes. Se realizó un análisis por “intención de tratar” para el resultado primario. Se utilizó la prueba de Shapiro–Wilk para evaluar la normalidad de las variables continuas. Todos los datos distribuidos normalmente se compararon mediante la prueba t de Student para variables continuas y chi–cuadrada para variables categóricas. Se realizaron pruebas no paramétricas para la comparación de datos con distribución no normal. Los cambios de resultados en todos los cortes de tiempo de cada grupo se analizaron y compararon mediante análisis de varianza.

Para datos faltantes se llevó la última observación realizada hacia delante y la siguiente observación realizada hacia atrás, tomando la siguiente observación realizada hacia atrás sobre la última observación realizada hacia delante. Se realizó un análisis de correlación de Pearson; los valores de  $P < .05$  se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico se efectuó con el software SPSS versión 26 (IBM). Los investigadores involucrados en el análisis de los datos desconocían los métodos de tratamiento.

## Resultados

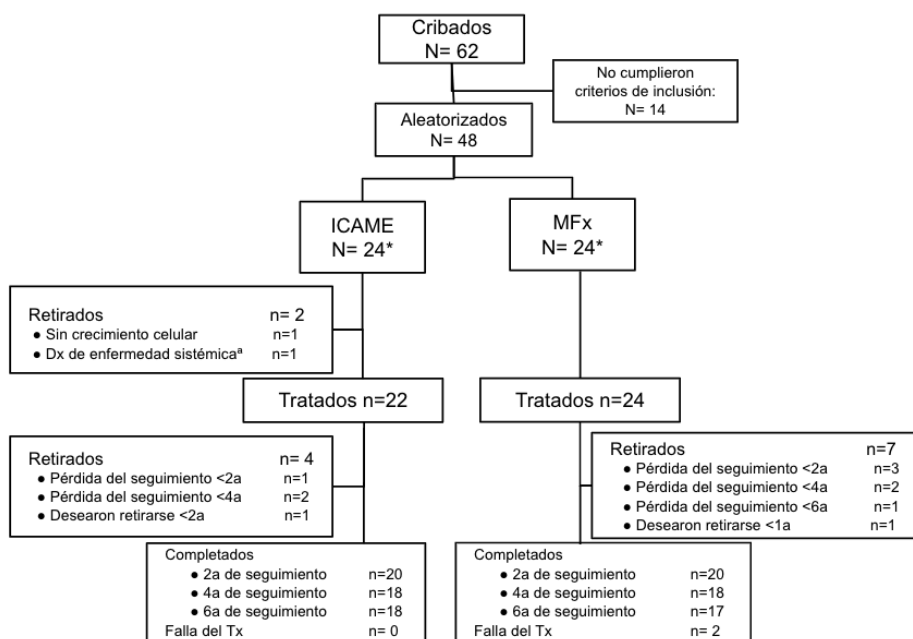
### Características de los Pacientes

Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos [Cuadro 5]. Se aleatorizaron 48 pacientes, de los cuales 46 fueron tratados (22 ICAME y 24 MFx) [Figura 5]. El tamaño promedio de la lesión fue de  $1.8 \pm 0.8$  cm<sup>2</sup> (rango: 1–4 cm<sup>2</sup>),  $1.9 \pm 0.9$  cm<sup>2</sup> para ICAME y  $1.7 \pm 0.7$  cm<sup>2</sup> para MFx ( $P = .41$ ). En la evaluación prequirúrgica, ninguna puntuación de PROM y ningún valor de mapeo en T2 fue significativamente diferente entre los grupos [Cuadro 6 y 7]. En promedio el seguimiento final fue de 6 años (rango: 4–9 años). El procedimiento concomitante más frecuente fue la reconstrucción de LCA (45.8% en ICAME vs 50% en MFx), seguido de reparación meniscal (25% vs 25% respectivamente) y procedimientos de alineación patelar con tejidos blandos (25% vs 20.8% respectivamente).

Características de los Pacientes*			
Características	ICAME (n=24)	Mfx (n=24)	P valor
Seguimiento promedio (meses)	74 ± 10.4	71 ± 15.6	.07
Sexo, n (%)			
Mujer	7 (29.2)	10 (41.7)	.37
Hombre	17 (70.8)	14 (58.3)	
Edad (años)	33.7 ± 9.4	35.8 ± 9.1	.42
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 ± 3.1	26.6 ± 3.1	.23
Tamaño de la lesión (cm <sup>2</sup> )	1.9 ± 0.9	1.7 ± 0.7	.41
Clasificación ICRS, n (%)			
IV	24 (100)	24 (100)	
Localización, n (%)			
Cóndilo Femoral Medial	7 (29.2)	9 (37.5)	.11
Cóndilo Femoral Lateral	9 (37.5)	6 (25.0)	
Tróclea	1 (4.2)	6 (25.0)	
Patela	7 (29.2)	3 (12.5)	

**Cuadro 5** Características de los pacientes

\*La información se presenta como media ± DE a menos que se especifique otra cosa. ICRS: Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago; ICAME: Implante de Condrocitos Autólogos en Matriz Encapsulada; Mfx: Microfracturas.<sup>21</sup>



**Figura 5** Diagrama de flujo CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

\*El estudio fue impulsado para encontrar diferencias en el mapeo T2, lo que resultó en 19 pacientes por grupo; Se agregaron 5 pacientes adicionales a cada grupo para compensar las probables pérdidas. a) Durante el cultivo celular, el paciente fue diagnosticado con hipotiroidismo. Dx: diagnóstico; ICAME: implante de condrocitos autólogos en matriz encapsulada; MFx: microfracturas; Tx: tratamiento.<sup>21</sup>

## Resultados Estructurales

*Resonancia magnética:* los valores del mapeo en T2 del tejido de reparación en el grupo de MFx mostraron una disminución progresiva al final del seguimiento en comparación con los valores preoperatorios, sin alcanzar la significancia estadística ( $P = .211$ ) **[Cuadro 6]**. Los valores del mapeo en T2 de ICAME mostraron una disminución estadísticamente significativa de los valores prequirúrgicos a los 6 años ( $P = .001$ ). Los valores postquirúrgicos de ICAME fueron significativamente más bajos que los de MFx en todos los puntos de corte ( $P < .05$ ) **[Cuadro 6 y Figura 6]**. En los seguimientos a 1 ( $P = .015$ ), 2 ( $P = .000$ ), 4 ( $P = .009$ ) y 6 ( $P = .001$ ) años, MFx tuvo valores significativamente más altos del tejido reparado en comparación con los del cartílago nativo. Por el contrario, no hubieron diferencias significativas entre los valores del tejido de reparación y el cartílago nativo en el grupo ICAME a los 1 ( $P = .119$ ), 2 ( $P = .056$ ), 4 ( $P = .635$ ) y 6 ( $P = .612$ ) años.

Las puntuaciones de MOCART obtenidas a los 3 meses no fueron estadísticamente diferentes de las obtenidas a los 6 años con cualquiera de las dos técnicas **[Cuadro 6]**. Las

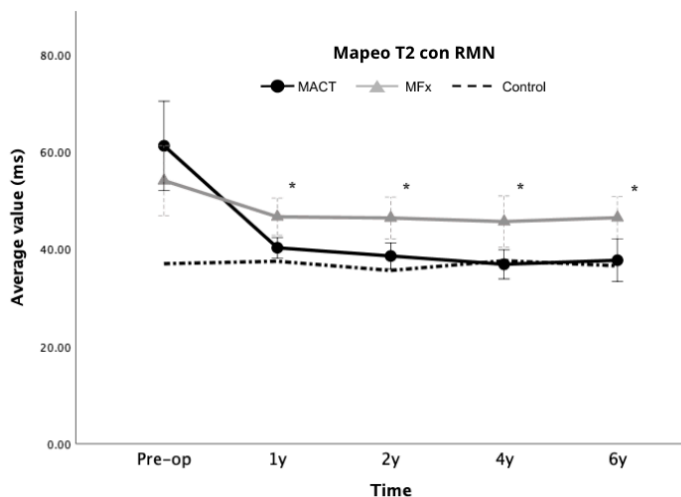
puntuaciones de MOCART después del ICAME fueron significativamente más altas que las de MFx en todos los puntos de corte, con puntuaciones promedio a los 6 años de  $59.4 \pm 17.3$  y  $42.4 \pm 16.3$  respectivamente ( $P = .006$ ) **[Cuadro 6 y Figura 7]**. En general, el 95% de los pacientes que se sometieron a ICAME tuvieron un relleno del defecto  $>50\%$  a los 2 años y del 82% a los 6 años. El 67% de los pacientes que se sometieron a MFx tuvieron un relleno del defecto  $>50\%$  a los 2 años y del 53% a los 6 años.

*Segunda vista artroscópica:* 35 pacientes (18 ICAME y 17 MFx) se sometieron a una segunda vista artroscópica al año de la operación. Las puntuaciones promedio de la ICRS fueron  $10.7 \pm 1.3$  en el grupo ICAME y  $9.0 \pm 1.8$  en el grupo MFx ( $P = .001$ ) **[Cuadro 6]**. Se encontró formación “normal” de tejido cartilaginoso en el 28% de los pacientes de ICAME y en el 0% de los pacientes de MFx, “casi normal” en el 67% y 82% respectivamente y “anormal” en el 5% y 18% respectivamente.

Evaluación Estructural del Cartílago de Reparación*													
	Preoperatorio		3 meses		1 año		2 años		4 años		6 años		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	P valor*
<b>Valores T2 ROI Nativo</b>													
Mfx	37.4	5.1			39.8	7.8	35.4	6.7	38.5	4.9	37.8	4.3	.743
ICAME	36.9	3.9			37.5	6.8	35.6	3.7	37.6	4.9	36.5	4.9	.730
P valor (Mfx:ICAME)	.525				.321		.904		.873		.474		
<b>Valores T2 ROI de Reparación</b>													
Mfx	54.1	13.9			46.6	8.2	46.4	9.2	45.6	10.2	46.4	8.5	.211
ICAME	61.2	18.5			40.3	4.5	38.6	5.7	36.9	5.6	37.7	8.5	.001
P valor (Mfx:ICAME)	.210				.005		.003		.005		.003		
<b>MOCART</b>													
Mfx			42.8	19.8	47.6	17.2	56.1	14.5	49.1	16.9	42.4	16.3	.872
ICAME			62.6	8.1	69.6	8.4	66.0	14	63.8	17.8	59.4	17.3	.989
P valor (Mfx:ICAME)			.004		<.001		.040		.022		.006		
<b>ICRS en Segunda Vista Artroscópica</b>													
Mfx					9	1.8							
ICAME					10.7	1.3							
P valor (Mfx:ICAME)					.001								

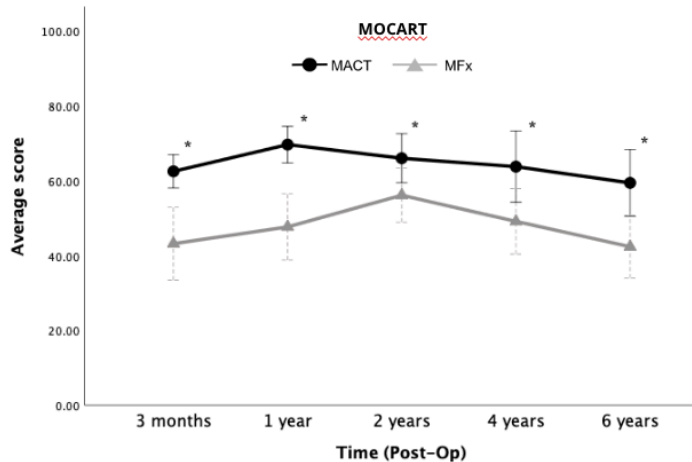
**Cuadro 6** Evaluación estructural del cartílago de reparación

a) Los datos de presentan como media  $\pm$  DE. ICRS: Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago; ICAME: implante de condrocitos autólogos en matriz encapsulada; Mfx: Microfracturas; MOCART: observación por resonancia magnética del tejido de reparación condral; ROI: región de interés. \* Preoperatorio versus 6 años (seguimiento final), excepto para la puntuación MOCART que fue de 3 meses versus 6 años.<sup>21</sup>



**Figura 6** Valores promedio de mapeo T2 con RMN (95% IC) de pacientes tratados con ICAME y MFx

\* P < .05 para ICAME versus MFx. Valores promedio de T2 del cartilago nativo en los grupos ICAME y MFx.<sup>21</sup>



**Figura 7** Puntuaciones promedio de MOCART (95% IC) de pacientes tratados con ICAME y MFx

\*P < .05 para ICAME versus MFx.<sup>21</sup>

## Resultados Clínicos

*Puntuaciones PROM:* ambos grupos mostraron una mejoría estadísticamente significativa en todos los escalas clínicas desde el preoperatorio hasta los 6 años del postquirúrgico (P < .05) **[Cuadro 7]**. Se observaron diferencias significativas a favor del grupo ICAME a los 2 años en KOOS–Actividades de la vida diaria (ADL; P = .043), a los 4 años en todas las subescalas de KOOS (excepto KOOS–Síntomas [KOOS–S]; P < .05) y la escala de Tegner ( P = .008) y a los 6 años en la escala de Tegner (P = .010).



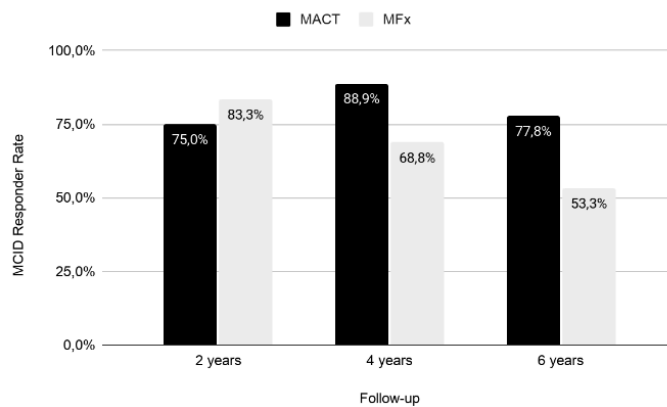
Medidas de Resultado Informadas por el Paciente <sup>a</sup>											
	Preoperatorio		1 año		2 años		4 años		6 años		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	<i>P</i> valor*
<b>Lysholm</b>											
MFx	51.1	25.8	81.5	16.5	84.2	16.7	74.9	23.5	78.8	21.5	.002
ICAME	55.1	23.3	84.1	21.7	89.4	16.1	87.9	13.1	85.9	19.8	<.001
<i>P</i> valor (MFx:ICAME)	.531		.289		.175		.077		.152		
<b>Tegner</b>											
MFx	2.3	11.5	4.1	2.2	4.9	2.5	3.7	1.9	4.4	2.3	.032
ICAME	2.6	1.9	4.5	2.1	5.3	2.6	6.0	2.6	6.5	2.0	.001
<i>P</i> valor (MFx:ICAME)	.945		.583		.678		.008		.010		
<b>IKDC</b>											
MFx	45.7	22.8	67.7	22.4	77.3	18.4	64.6	21.6	66.6	21.1	.001
ICAME	43.7	15.3	73.9	18.6	81.9	16.4	77.7	17.8	75.8	19.2	<.001
<i>P</i> valor (MFx:ICAME)	.741		.342		.424		.055		.186		
<b>KOOS-S</b>											
MFx	51.5	24.5	83.1	16.4	83.7	15.0	78.2	19.9	81.8	18.0	<.001
ICAME	58.7	18.9	84.9	14.2	85.9	15.1	82.5	23.4	82.7	19.8	.001
<i>P</i> valor (MFx:ICAME)	.320		.820		.565		.192		.753		
<b>KOOS-P</b>											
MFx	51.2	21.6	82.0	14.3	87.6	11.7	76.5	19.9	77.9	21.3	<.001
ICAME	54.2	19.3	84.6	16.4	90.8	15.0	90.3	12.1	86.4	20.4	<.001
<i>P</i> valor (MFx:ICAME)	.650		.698		.102		.020		.214		
<b>KOOS-ADL</b>											
MFx	55.9	24.8	87.7	11.3	90.2	9.9	80.5	17.7	81.7	20.1	<.001
ICAME	59.5	23.4	90.2	13.5	93.9	9.8	89.9	17.1	89.9	15.9	.001
<i>P</i> valor (MFx:ICAME)	.666		.341		.043		.031		.136		
<b>KOOS-SR</b>											
MFx	22.7	31.8	64.4	27.2	73.5	26.9	58.9	32.2	60.0	34.6	.002
ICAME	27.3	21.9	67.2	31.3	74.0	26.8	81.9	17.8	73.9	27.8	<.001
<i>P</i> valor (MFx:ICAME)	.133		.620		.904		.034		.265		
<b>KOOS-QoL</b>											
MFx	25.7	28.0	55.1	28.0	67.2	26.5	51.7	28.5	55.5	30.3	.006
ICAME	26.9	17.0	53.3	22.9	67.7	25.1	70.1	25.0	69.8	23.2	<.001
<i>P</i> valor (MFx:ICAME)	.490		.827		.989		.031		.197		

**Cuadro 7** Medidas de resultado informadas por el paciente

a) Los datos se presentan como media  $\pm$  DE. ADL: Actividades de la Vida Diaria; IKDC: Comité Internacional de Documentación de la Rodilla; KOOS: Puntaje de Resultado de Lesiones de Rodilla y Osteoartritis; ICAME:

implante de condrocitos autólogos en matriz encapsulada; Mfx: microfracturas; P: Dolor; QoL: Calidad de Vida; S: Síntomas; SR: Deporte/Recreación. \*Preoperatorio versus 6 años (seguimiento final).<sup>21</sup>

*Tasa de respuesta al tratamiento:* los MCID obtenidos para KOOS–P fueron 9.8, 9.9 y 10.9 a los 2, 4 y 6 años respectivamente, mientras que los obtenidos para KOOS–SR fueron 15.4, 12.9 y 15.2 respectivamente. El grupo Mfx mostró una tasa de respuesta superior a los 2 años, pero el grupo ICAME mostró superioridad a los 4 y 6 años [Figura 8].



**Figura 8** Tasa de respuesta al tratamiento basada en la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) Los pacientes se consideraron “respondedores” si alcanzaban el MCID en KOOS–P y KOOS–SR.<sup>21</sup>

*Eventos adversos y fracaso del tratamiento:* en ambos grupos, 79.1% (38/48) de los pacientes presentaron un evento adverso menor, de los cuales 62% (30/48) fueron 1 solo episodio y 66.6% (32/48) se produjeron durante los primeros 18 meses del postquirúrgico. Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron dolor articular en el 70.8% (17/24) de los pacientes sometidos a Mfx y en el 54.1% (13/24) de los pacientes sometidos a ICAME, atrofia muscular en el 50% (12/24) y 58.3% (14/24) respectivamente y crepitación articular en el 16.6% (4/24) y 25% (6/24) respectivamente. Se reportaron 2 eventos adversos graves: 1 paciente con sinovitis posterior a ICAME y 1 paciente con artritis séptica posterior a Mfx. Ninguno de los casos se consideró directamente relacionado con el método de tratamiento. No se informaron fracasos del tratamiento posterior a ICAME en estos puntos de corte, a diferencia de 2 (8.3%) fracasos del

tratamiento posterior a MFx. Uno de estos pacientes se sometió a MFx nuevamente después de presentar síntomas y se encontró que >50% del tejido de reparación se había desprendido aproximadamente 1 año después de la operación. El otro paciente tenía síntomas de bloqueo articular que requirieron cirugía aproximadamente 4 años posterior a la operación, momento en el que se encontró que >50% del tejido de reparación se había desprendido. Ninguno de los pacientes requirió artroplastia de rodilla.

### Correlaciones

Los 2 grupos se analizaron juntos (n = 46). Todos los resultados estructurales tuvieron una correlación significativa entre sí de fuerte a moderada; sin embargo, solo se encontraron tendencias sin correlaciones significativas entre los resultados estructurales y clínicos.

### Discusión

El hallazgo más importante de esta ensayo clínico controlado aleatorizado fue que ICAME mostró superioridad estadística en todas las variables estructurales: mapeo en T2 con RMN y MOCART en todos los puntos de corte y la segunda vista artroscópica al año de la operación, lo que confirma nuestra hipótesis. Ambos tratamientos mostraron una mejoría clínica significativa desde el preoperatorio hasta los 6 años del postquirúrgico. Los pacientes de ambos grupos tuvieron resultados clínicos similares durante los primeros 2 años después de la operación; sin embargo, se observaron diferencias significativas a los 4 y 6 años. El grupo MFx tuvo un mayor porcentaje de pacientes considerados “respondedores” a los 2 años en comparación con el grupo ICAME; sin embargo, el grupo ICAME tuvo un mayor porcentaje a los 4 y 6 años. Adicionalmente, no se informaron fallas del tratamiento después de ICAME, pero si 2 fallas posterior a MFx.

A pesar de la enriquecedora información que proporciona el mapeo en T2 con RMN acerca del cartílago, hasta donde sabemos ningún ensayo clínico controlado aleatorizado ha utilizado este método de evaluación para comparar ICAME con MFx. Se seleccionó el mapeo en T2 como la medida de resultado primaria porque se necesitaba una evaluación

objetiva del tejido de reparación (sin dañar el tejido reparado) para prevenir el sesgo clínico generado por otras lesiones articulares tratadas, que es un escenario común en la cirugía de reparación condral. Al comparar los valores del mapeo en T2 del tejido de reparación con los valores del cartílago nativo en ambos grupos independientemente, nuestros resultados fueron similares a los de Welsch et al.<sup>45</sup> Los valores del grupo MFX fueron significativamente más altos que los valores del cartílago nativo en todos los puntos de corte (1, 2, 4 y 6 años), pero los valores del grupo ICAME no mostraron diferencias significativas con los valores del cartílago nativo del primer al sexto año del postquirúrgico. Este hallazgo puede indicar que ICAME forma un tejido de reparación con características intrínsecas similares al cartílago nativo pero diferente al tejido de reparación de MFX. A diferencia de los hallazgos reportados por Welsch et al, obtuvimos valores de mapeo en T2 significativamente más bajos con ICAME que con MFX en todos los puntos de corte. Esto puede explicarse en parte por las diferencias en el hardware y software utilizados para analizar el mapeo en T2. Sin embargo, para reducir el sesgo potencial dado por la tecnología, se realizaron comparaciones considerando los valores del cartílago nativo. Los valores que se asemejan al cartílago nativo sano indican un tejido de reparación más saludable.

En ningún estudio previo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el MOCART entre ICAME y MFX a los 2 y 3 años del postquirúrgico.<sup>18,30,45</sup> En este estudio encontramos diferencias significativas entre grupos desde la primera evaluación, realizada a los 3 meses del postquirúrgico, hasta la última evaluación, con puntajes significativamente más altos en el grupo ICAME. Consideramos que esto podría explicarse por la implementación de la versión 2.0 de MOCART, recientemente publicada por Schreiner et al<sup>37</sup>, que abordó los principales avances en resonancia magnética, así como nuevos enfoques de tratamiento del cartílago. Además, la nueva variable “defecto óseo o sobrecrecimiento óseo” posiblemente bajó la puntuación del grupo de MFX porque es bien sabido que una de las principales desventajas de las MFX es el sobrecrecimiento óseo subcondral resultante.<sup>28</sup> Un mayor porcentaje de pacientes tenía >50% de relleno del

defecto después de ICAME que después de MFX, lo que concordaba con los resultados de un estudio previo.<sup>36</sup> Como se mencionó anteriormente, la RMN proporciona un estándar de resultado objetivo esencial que aumenta la información obtenida de instrumentos clínicos subjetivos validados. Hasta donde sabemos, este es el primer ensayo clínico controlado aleatorizado que compara MFX con ICAME mediante una evaluación secuencial prospectiva con RMN. Esto permitió una mejor comprensión de los cambios morfológicos del tejido de reparación (en ambas técnicas) a lo largo del tiempo.

Por otro lado, 2 ensayos clínicos controlados aleatorizados previos reportaron un mayor porcentaje de tejido de reparación “normal” o “casi normal” con ICAME que con MFX en la segunda vista artroscópica; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la puntuación ICRS promedio.<sup>18,36</sup> Nuestro estudio es uno de los pocos en los que más de las tres cuartas partes de los pacientes (18 de ICAME y 17 de MFX) se sometieron a una segunda vista artroscópica para una evaluación macroscópica del tejido. De manera similar, encontramos que un mayor porcentaje de pacientes que se sometieron a ICAME tenían una formación de tejido “normal” o “casi normal” en comparación con los pacientes sometidos a MFX, así como también una puntuación ICRS promedio significativamente más alta. Estos hallazgos sugieren que ICAME logra un tejido de reparación de mayor calidad que MFX.

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados previos que compararon ICAME con MFX utilizaban escalas clínicas como resultado primario, mostrando mejoras significativas desde los valores preoperatorios hasta los del seguimiento final para ambas técnicas independientemente.<sup>2,4,9,18,30,36</sup> Sin embargo, la comparación de ambas técnicas con resultados clínicos es controversial durante los primeros 3 años del postquirúrgico, ya que algunos estudios reportan que no hay diferencias entre ICAME y MFX y otros que ICAME es estadísticamente superior en algunas PROMs.<sup>2,9,18,30,36</sup> Brittberg et al<sup>4</sup> confirmó que ICAME fue estadísticamente superior a MFX a los 5 años de la operación en los criterios coprimarios de KOOS–P y KOOS–SR, así como en el criterio secundario de KOOS–ADL. No encontramos diferencias estadísticas importantes entre ICAME y MFX durante los

primeros 2 años después de la operación; sin embargo, nosotros observamos superioridad estadística de ICAME en todas las subescalas de KOOS (Excepto KOOS–S) a los 4 años y en la escala de Tegner a los 4 y 6 años. Además de los resultados clínicos, encontramos que la tasa de fracaso con ICAME fue del 0%, mientras que con MFx fue del 8.3%; estos resultados fueron similares a los de Hoburg et al<sup>18</sup> y Brittberg et al<sup>4</sup>. Estos hallazgos sugieren que ambos métodos de tratamiento son excelentes opciones para obtener mejoría clínica a corto plazo (primeros 2 años) pero ICAME es superior a MFx a mediano plazo (4–6 años). Este ensayo clínico controlado aleatorizado es uno de los únicos ensayos que incluye lesiones condrales de 1 a 4 cm<sup>2</sup>, mientras que todos los demás han incluido lesiones de >4 cm<sup>2</sup>, lo que pone a MFx en gran desventaja.<sup>2,9,18,30,36</sup> Un estudio publicado recientemente confirmó que 56% de los ortopedistas limitan el uso de MFx a lesiones < 2 cm<sup>2</sup> porque las lesiones más grandes muestran resultados menos favorables.<sup>26</sup> Nuestra inclusión de este tamaño de lesiones permitió una comparación más realista de los resultados clínicos e introdujo al ICAME artroscópico como una opción de tratamiento para lesiones pequeñas.

El análisis de respondedores se utiliza para determinar qué pacientes muestran una mejoría clínica lo suficientemente grande como para considerar que se sienten mejor que antes de la cirugía. Originalmente, los especialistas determinaban arbitrariamente los umbrales para considerar a un paciente como respondedor; sin embargo, los factores novedosos, como los MCID, se calculan objetivamente y en específico para cada población y punto de corte.<sup>22</sup> Calculamos los MCID para nuestra cohorte utilizando KOOS–P y KOOS–SR como indicadores de dolor y función según lo recomendado por las agencias reguladoras.<sup>6</sup> Los ensayos clínicos controlados aleatorizados anteriores que han utilizado el análisis de “respondedores” para comparar ICAME con MFx mostraron que ICAME tiene una tasa de respuesta más alta que MFx a los 2 y 3 años.<sup>9,18,36</sup> Nosotros observamos mejores tasas de respuesta durante los primeros 2 años del postquirúrgico en pacientes sometidos a MFx que en los sometidos a ICAME (83% vs 75% respectivamente); sin embargo, MFx mostró una disminución progresiva a los 4 y 6 años [Figura 8]. La tasa de

respuesta de los pacientes que se sometieron a ICAME aumentó de 2 a 4 años y se mantuvo en >75% a los 6 años. Este hallazgo concuerda con la historia natural de MFX, que tiende a deteriorarse con el tiempo<sup>14,28</sup>, así como con el tiempo que tarda en madurar el tejido formado por ICAME.

No se encontró correlación entre los resultados clínicos y estructurales, lo que podría explicarse por el pequeño tamaño de la cohorte y el diseño del estudio. De hecho, tampoco en estudios previos se ha obtenido de forma consistente una correlación positiva entre resultados clínicos y estructurales.<sup>4,18,30,36,45</sup> Nosotros consideramos que tanto los resultados clínicos como los estructurales son complementarios y dependientes del tiempo, por lo que podrían no correlacionarse cuando se evalúan en los mismos puntos de corte. Se requieren más estudios con poblaciones más homogéneas y de mayor tamaño, así como un seguimiento más prolongado para profundizar en el estudio de su correlación.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, hubo una pérdida significativa de pacientes con el tiempo, lo que podría haber afectado el poder del estudio. De hecho, en el seguimiento final solo se contaba con 18 pacientes para ICAME y 17 para MFX; sin embargo, aún así se encontraron diferencias significativas y potencia en la comparación de los resultados primarios (mapeo en T2: = .003). En segundo lugar, hasta el 50% de los pacientes tenían anomalías concomitantes “importantes”, que son esperadas en la práctica diaria de los procedimientos de reparación condral. El proceso de estratificación utilizado en la aleatorización y la evaluación estructural objetiva utilizada como resultado primario ayudó a reducir el riesgo de sesgo confusional por anomalías concomitantes. En tercer lugar, los 2 procedimientos quirúrgicos requeridos para ICAME hacen que este tratamiento sea más costoso, con una logística más complicada y es imposible que los pacientes estén cegados; esto aumentó el riesgo de sesgo del procedimiento para la evaluación clínica pero no para la evaluación estructural. En cuarto lugar, durante la cirugía de segunda vista artroscópica no se obtuvieron biopsias para una evaluación histológica ya que tratamos lesiones condrales pequeñas y esto habría implicado la

eliminación de aproximadamente el 10% al 20% del tejido de reparación. Finalmente, los anclajes para sutura en ICAME violan el hueso subcondral, así como también hacen imposible la evaluación cegada de la RMN porque los evaluadores pueden identificar fácilmente las anclas. Esto podría haber causado un sesgo de medición en la evaluación subjetiva de MOCART pero no en las mediciones objetivas como el mapeo en T2.

Nuestro estudio también tiene varias fortalezas: (1) este es el primer ensayo clínico controlado aleatorizado transartroscópico que compara ICAME con MFX; (2) el seguimiento promedio de los pacientes en ambos grupos fue de 6 años, lo que lo convierte en el ensayo clínico controlado aleatorizado (comparando ICAME con MFX) con el seguimiento más largo hasta la fecha; (3) el estudio comprendió un amplio sistema de evaluación de resultados con evaluaciones constantes, periódicas y secuenciales de RMN. (4) aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes del estudio se sometieron a una cirugía de segunda vista artroscópica; y (5) el estudio se realizó en un escenario controlado por un solo centro sin financiamiento comercial, lo que minimizó la posibilidad de un sesgo externo.

## Conclusiones

El ACI e ICAME se han descrito como opciones de tratamiento de rescate posterior a las MFX, mostrando resultados menos favorables y predecibles que cuando se usan como métodos de tratamiento de primera línea. Esto levanta la idea que las MFX “quemaron los puentes” para futuros procedimientos de reparación condral.<sup>27</sup> Después de comparar ICAME con MFX en abordajes 100% artroscópicos similares para lesiones condrales relativamente pequeñas (1–4 cm<sup>2</sup>) y con un sistema de evaluación multimodal, encontramos que ICAME era estructural y clínicamente superior a los 4 y 6 años después de la cirugía. Nuestros hallazgos sugieren que esta técnica de ICAME artroscópico podría considerarse como un método de primera línea para lesiones condrales relativamente pequeñas (1–4 cm<sup>2</sup>) basado en las expectativas de respuesta al tratamiento de los pacientes.



*Este trabajo de investigación fue publicado en versión de artículo científico en julio 2021 en “The American Journal of Sports Medicine” Vol 49(8) p 2165–2176. [Anexos]*

## Referencias

1. Årøen A, Løken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, et al. Articular Cartilage Lesions in 993 Consecutive Knee Arthroscopies. *Am J Sports Med.* 2004;32(1):211-215. PMID: 14754746 doi:10.1177/0363546503259345
2. Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(4):519-527. PMID: 20062969 doi:10.1007/s00167-009-1028-1
3. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331(14):889-895.
4. Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF, SUMMIT Extension Study Group. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Am J Sports Med.* 2018;46(6):1343-1351. PMID: 29565642 doi:10.1177/0363546518756976
5. Brittberg M. (2021). Cell-Based Cartilage Repair. En Krych AJ, Biant LC, Gomoll AH, Espregueira-Mendes J, Gobbi A, Nakamura N (Ed.), *Cartilage Injury of the Knee: State-of-the-Art Treatment and Controversies* (pp. 219–231). Springer International Publishing.
6. Center for Biologics Evaluation and Research. Preparation of IDEs and INDs for products intended to repair or replace knee cartilage. United States Food and Drug Administration. Published August 23, 2019. Accessed May 20, 2020 <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/search-fda-guidance-documents/preparation-ides-and-inds-products-intendedrepair-or-replace-knee-cartilage>
7. Chu Cr, Xiong G, Andiracchi TP. (2018). Articular Cartilage: Biology, Biomechanics, and Healing Response. En Scott WN, Diduch DR, Iorio R, Long WJ (Ed.), *Insall & Scott SURGERY of the KNEE: Sixth Edition, Vol 1* (pp. 393–400). Elsevier - Health Sciences Division.
8. Cicuttini F, Ding C, Wluka A, Davis S, Ebeling PR, Jones G. Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2033-2039.
9. Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ. NeoCart, an Autologous Cartilage Tissue Implant, Compared with Microfracture for Treatment of Distal Femoral Cartilage Lesions: An FDA Phase-II Prospective, Randomized Clinical Trial After Two Years. *J Bone Jt Surg-Am Vol.* 2012;94(11):979-989. PMID: 22637204 doi:10.2106/JBJS.K.00533
10. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, et al. The natural history of cartilage defects in people

- with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(3):337-342.
11. Erggelet C, Sittinger M, Lahm A. The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2003;19(1):108-110. PMID: 12522411 doi:10.1053/jars.2003.50025
  12. Everhart JS, Campbell AB, Abouljoud MM, Kirven JC, Flanigan DC. Cost-efficacy of knee cartilage defect treatments in the United States. *Am J Sports Med*. 2020;48(1):242-251.
  13. Ferretti M, Veloso Costa LA, Oizerovici Foni N. (2021). Articular Cartilage: Functional Biomechanics. En Krych AJ, Biant LC, Gomoll AJ, Espregueira-Mendes J, Gobbi A, Nakamura N (Ed.), *Cartilage Injury of the Knee: State-of-the-Art Treatment and Controversies* (pp. 1–9). Springer International Publishing.
  14. Gobbi A, Karnatzikos G, Kumar A. Long-term results after microfracture treatment for full-thickness knee chondral lesions in athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(9):1986-1996.
  15. Gou GH, Tseng FJ, Wang SH, et al. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the knee: a meta-analysis and systematic review. *Arthroscopy*. 2020;36(1):289-303.
  16. Hamula Mj, Campbell AI, Mandelbaum BR. (2021). Nonoperative Management Options for Symptomatic Cartilage Lesions. En Krych AJ, Biant LC, Gomoll AH, Espregueira-Mendes J, Gobbi A, Nakamura N (Ed.), *Cartilage Injury of the Knee: State-of-the-Art Treatment and Controversies* (pp. 77–90). Springer International Publishing.
  17. Hayek KR, Macalena JA. (2021). Assessment of Patient, Joint, Cartilage Injury Characteristics. En Krych AJ, Biant LC, Gomoll AH, Espregueira-Mendes J, Gobbi A, Nakamura N (Ed.), *Cartilage Injury of the Knee: State-of-the-Art Treatment and Controversies* (pp. 65–75). Springer International Publishing.
  18. Hoburg A, Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, et al. Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation with Spheroid Technology Is Superior to Arthroscopic Microfracture at 36 Months Regarding Activities of Daily Living and Sporting Activities after Treatment. *CARTILAGE*. Published online January 1, 2020:194760351989729. PMID: 31893951 doi:10.1177/1947603519897290
  19. Houck DA, Kraeutler MJ, Belk JW, Frank RM, McCarty EC, Bravman JT. Do focal chondral defects of the knee increase the risk for progression to osteoarthritis? A review of the literature. *Orthop J Sports Med*. 2018;6(10):2325967118801931.
  20. Ibarra C, Izaguirre A, Villalobos E, Masri M, Lombardero G, Martinez V, et al. Follow-up of a New Arthroscopic Technique for Implantation of Matrix-Encapsulated Autologous Chondrocytes in the Knee. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2014;30(6):715-723. PMID: 24746406 doi:10.1016/j.arthro.2014.02.032
  21. Ibarra, C., Villalobos, E., Madrazo-Ibarra, A., Velasquillo, C., Martinez-Lopez, V., Izaguirre, A., Olivos-Meza, A., Cortes-Gonzalez, S., Perez-Jimenez, F. J., Vargas-Ramirez, A., Franco-Sanchez, G., Ibarra-Ibarra, L. G., Sierra-Suarez, L., Almazan, A., Ortega-Sanchez, C., Trueba,

- C., Barbosa-Martín, F., Arredondo-Valdes, R., & Chavez-Arias, D. (2021). Arthroscopic matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation versus microfracture: A 6-year follow-up of a prospective randomized trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 49(8), 2165–2176. <https://doi.org/10.1177/03635465211010487>
22. Katz NP, Paillard FC, Ekman E. Determining the clinical importance of treatment benefits for interventions for painful orthopedic conditions. *J Orthop Surg Res*. 2015;10:24.
  23. Kon E, Filardo G, Di Matteo B, Perdisa F, Marcacci M. Matrix assisted autologous chondrocyte transplantation for cartilage treatment: A systematic review. *Bone Jt Res*. 2013;2(2):18-25. PMID: 23610698 doi:10.1302/2046-3758.22.2000092
  24. Madrazo-Ibarra A, Villalobos F.E, Carrera M, Zamora T, Ibarra C, Cruz F, Almazán A, Sierra L, Novoa A, Pérez-Jimenez F. P307 Prevalence of Chondral Lesions in 3809 Knee Arthroscopies in Latin America and Outcomes after a 10-year Follow-up. *ICRS World Congress 2022*, Berlin.
  25. Masri M, Lombardero G, Velasquillo C, Martínez V, Neri R, Villegas H, et al. Matrix-encapsulation cell-seeding technique to prevent cell detachment during arthroscopic implantation of matrix-induced autologous chondrocytes. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2007;23(8):877-883. PMID: 17681210 doi:10.1016/j.arthro.2007.05.010
  26. Medina J, Garcia-Mansilla I, Fabricant PD, et al. Microfracture for the treatment of symptomatic cartilage lesions of the knee: a survey of the International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society. *Cartilage*. Published online September 10, 2020. doi: 10.1177/1947603520954503
  27. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med*. 2009;37(5):902-908.
  28. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med*. 2009;37(10):2053-2063. PMID: 19251676 doi:10.1177/0363546508328414
  29. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group “Clinical Tissue Regeneration” of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee*. 2016;23(3):426-435.
  30. Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Noninferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects of the Knee. *Orthop J Sports Med*. 2019;7(7):2325967119854442. PMID: 31317047

31. Olivos Meza A, Cortés González S, Ferniza Garza JJ, Pérez Jiménez FJ, Enrique VC, Ibarra C. Arthroscopic Treatment of Patellar and Trochlear Cartilage Lesions with Matrix Encapsulated Chondrocyte Implantation versus Microfracture: Quantitative Assessment with MRI T2-Mapping and MOCART at 4-Year Follow-up. *CARTILAGE*. Published online April 3, 2019:194760351983590. PMID: 30943755 doi:10.1177/1947603519835909
32. Olivos-Meza A, Madrazo-Ibarra A, Ibarra Ponce de León C. Arthroscopic technique to treat articular cartilage lesions in the patellofemoral joint. In: Amarasekera HW, ed. *Recent Advances in Arthroscopic Surgery*. London: IntechOpen; 2018:67-76.
33. Oussedik S, Tsitskaris K, Parker D. Treatment of articular cartilage lesions of the knee by microfracture or autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Arthroscopy*. 2015;31(4):732-744.
34. Potter HG, Black BR, Chong LR. New techniques in articular cartilage imaging. *Clin Sports Med*. 2009;28(1):77-94.
35. Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB. Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(12):3786-3799. PMID: 27605128 doi:10.1007/s00167-016-4300-1
36. Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO, et al. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Am J Sports Med*. 2014;42(6):1384-1394. PMID: 24714783 doi:10.1177/0363546514528093
37. Schreiner MM, Raudner M, Marlovits S, Bohndorf K, Weber M, Zalaudek M, et al. The MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) 2.0 Knee Score and Atlas. *CARTILAGE*. Published online August 17, 2019:194760351986530. PMID: 31422674 doi:10.1177/1947603519865308
38. Schuette HB, Kraeutler MJ, McCarty EC. Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Transplantation in the Knee: A Systematic Review of Mid- to Long-Term Clinical Outcomes. *Orthop J Sports Med*. 2017;5(6):232596711770925. PMID: 28620621 doi:10.1177/2325967117709250
39. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop*. 2001;(391 Suppl):S362-369. PMID: 11603719
40. Taves DR. Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clin Pharmacol Ther*. 1974;15(5):443-453.
41. Villalobos E, Acuña M, Pérez Jiménez FJ, Almazan A, Sierra L, Ibarra C. Functional and Pain Relief Outcomes in a 3-6 years Follow-Up After Microfracture of the Knee. Presentation presented at the: 2010 Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2010; New Orleans.

42. Villalobos E, Madrazo-Ibarra A, Martínez V, Olivos-Meza A, Velasquillo C, González SC, et al. Arthroscopic Matrix-Encapsulated Autologous Chondrocyte Implantation: A Pilot Multicenter Investigation in Latin America. *CARTILAGE*. Published online May 14, 2020:11. PMID: 32406246 doi:<https://doi.org/10.1177/1947603520918630>
43. Villalobos E, Olivos-Meza A, Izaguirre A, Ibarra C. Arthroscopic Approaches for Cartilage Repair in the Knee Joint. In: Emans PJ, Peterson L, eds. *Developing Insights in Cartilage Repair*. Springer London; 2014:227-239. doi:10.1007/978-1-4471-5385-6\_13
44. Villalobos FE, Izaguirre A, Almazan A, Cruz F, Pérez F, Ibarra JC. P57 Articular cartilage injuries in 1309 knee arthroscopies, a public health problem in a developing country? *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:B102. doi:10.1016/S1063-4584(07)61412-5
45. Welsch GH, Trattnig S, Domayer S, Marlovits S, White LM, Mamsch TC. Multimodal approach in the use of clinical scoring, morphological MRI and biochemical T2-mapping and diffusion-weighted imaging in their ability to assess differences between cartilage repair tissue after microfracture therapy and matrix-associated autologous chondrocyte transplantation: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(9):1219-1227. PMID: 19409295 doi:10.1016/j.joca.2009.03.018
46. Wolfe I, Burge A, Hidaka C, Stephen L. (2021). How Do We Best Measure Outcomes Following Cartilage Repair Surgery? En Krych AJ, Biant LC, Gomoll AH, Espregueira-Mendes J, Gobbi A, Nakamura N (Ed.), *Cartilage Injury of the Knee: State-of-the-Art Treatment and Controversies* (pp. 25–35). Springer International Publishing.

## Lista de Cuadros

<b>Cuadro 1</b> Clasificación para lesiones condrales de la "International Cartilage Repair Society" .....	20
<b>Cuadro 2</b> Evaluación MOCART 2.0. ....	23
<b>Cuadro 3</b> Puntuación de la ICRS para la evaluación macroscópica del tejido de reparación condral. ....	24
<b>Cuadro 4</b> Medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) utilizadas para la evaluación de la lesión y reparación condral en la rodilla .....	25
<b>Cuadro 5</b> Características de los pacientes.....	38
<b>Cuadro 6</b> Evaluación estructural del cartílago de reparación.....	41
<b>Cuadro 7</b> Medidas de resultado informadas por el paciente .....	43

## Lista de Figuras


<b>Figura 1</b> Arquitectura de la matriz extracelular del cartílago.....	15
<b>Figura 2</b> Mapeo en T2 con RMN en cortes axiales para valorar el cartílago articular de la patela.....	22
<b>Figura 3</b> Implante artroscópico de condrocitos autólogos encapsulados en matriz (ICAME).....	32
<b>Figura 4</b> Técnica artroscópica y evaluación estructural para (A-E) microfracturas (MFx) e (F-J) implante de condrocitos autólogos en matriz encapsulada (ICAME).....	35
<b>Figura 5</b> Diagrama de flujo CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).....	39
<b>Figura 6</b> Valores promedio de mapeo T2 con RMN (95% IC) de pacientes tratados con ICAME y MFx .....	42
<b>Figura 7</b> Puntuaciones promedio de MOCART (95% IC) de pacientes tratados con ICAME y MFx.....	42
<b>Figura 8</b> Tasa de respuesta al tratamiento basada en la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) .....	44

## Publicación

**Artículo publicado en AJSM (ver abajo):** Ibarra, C., Villalobos, E., Madrazo-Ibarra, A., Velasquillo, C., Martinez-Lopez, V., Izaguirre, A., Olivos-Meza, A., Cortes-Gonzalez, S., Perez-Jimenez, F. J., Vargas-Ramirez, A., Franco-Sanchez, G., Ibarra-Ibarra, L. G., Sierra-Suarez, L., Almazan, A., Ortega-Sanchez, C., Trueba, C., Barbosa-Martín, F., Arredondo-Valdes, R., & Chavez-Arias, D. (2021). Arthroscopic matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation versus microfracture: A 6-year follow-up of a prospective randomized trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 49(8), 2165–2176. <https://doi.org/10.1177/03635465211010487>

# Arthroscopic Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Transplantation Versus Microfracture

## A 6-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial

Clemente Ibarra,\* MD, PhD, Enrique Villalobos, MD, PhD , Antonio Madrazo-Ibarra, MD, Cristina Velasquillo, PhD, Valentin Martinez-Lopez, MSc, Aldo Izaguirre, MD, PhD, Anell Olivos-Meza, MD, PhD, Socorro Cortes-Gonzalez, MD, Francisco Javier Perez-Jimenez, MD, Alberto Vargas-Ramirez, MD, Gilberto Franco-Sanchez, MD, and Luis Guillermo Ibarra-Ibarra,<sup>†</sup> MD  
*Investigation performed at the Instituto Nacional de Rehabilitacion Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico*

**Background:** Few randomized controlled trials with a midterm follow-up have compared matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation (MACT) with microfracture (MFx) for knee cartilage lesions.

**Purpose:** To compare the structural, clinical, and safety outcomes at midterm follow-up of MACT versus MFx for treating symptomatic knee cartilage lesions.

**Study Design:** Randomized controlled trial; Level of evidence, 1.

**Methods:** A total of 48 patients aged between 18 and 50 years, with 1- to 4-cm<sup>2</sup> International Cartilage Repair Society (ICRS) grade III to IV knee chondral lesions, were randomized in a 1:1 ratio to the MACT and MFx treatment groups. A sequential prospective evaluation was performed using magnetic resonance imaging (MRI) T2 mapping, the MOCART (magnetic resonance observation of cartilage repair tissue) score, second-look arthroscopic surgery, patient-reported outcome measures, the responder rate (based on achieving the minimal clinically important difference for the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score [KOOS] pain and KOOS Sport/Recreation), adverse events, and treatment failure (defined as a reoperation because of symptoms caused by the primary defect and the detachment or absence of >50% of the repaired tissue during revision surgery).

**Results:** Overall, 35 patients (18 MACT and 17 MFx) with a mean chondral lesion size of  $1.8 \pm 0.8$  cm<sup>2</sup> (range, 1–4 cm<sup>2</sup>) were followed up to a mean of 6 years postoperatively (range, 4–9 years). MACT demonstrated significantly better structural outcomes than MFx at 1 to 6 years postoperatively. At final follow-up, the MRI T2 mapping values of the repaired tissue were  $37.7 \pm 8.5$  ms for MACT versus  $46.4 \pm 8.5$  ms for MFx ( $P = .003$ ), while the MOCART scores were  $59.4 \pm 17.3$  and  $42.4 \pm 16.3$ , respectively ( $P = .006$ ). More than 50% defect filling was seen in 95% of patients at 2 years and 82% at 6 years in the MACT group and in 67% at 2 years and 53% at 6 years in the MFx group. The second-look ICRS scores at 1 year were  $10.7 \pm 1.3$  for MACT and  $9.0 \pm 1.8$  for MFx ( $P = .001$ ). Both groups showed significant clinical improvements at 6 years postoperatively compared with their preoperative status. Significant differences favoring the MACT group were observed at 2 years on the KOOS Activities of Daily Living ( $P = .043$ ), at 4 years on all KOOS subscales (except Symptoms;  $P < .05$ ) and the Tegner scale ( $P = .008$ ), and at 6 years on the Tegner scale ( $P = .010$ ). The responder rates at 6 years were 53% and 77% for MFx and MACT, respectively. There were no reported treatment failures after MACT; the failure rate was 8.3% in the MFx group. Neither group had serious adverse events related to treatment.

**Conclusion:** Patients who underwent MACT had better structural outcomes than those who underwent MFx at 1 to 6 years postoperatively. Both groups of patients showed significant clinical improvements at final follow-up compared with their preoperative status. MACT showed superiority at 4 years for the majority of the KOOS subscales and for the Tegner scale at 4 to 6 years. The MACT group also had a higher responder rate and lower failure rate at final follow-up.



**Registration:** NCT01947374 (ClinicalTrials.gov identifier).

**Keywords:** cartilage; articular; T2 mapping; matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation (MACT); microfracture; randomized controlled trial

Approximately 60% of patients who undergo arthroscopic surgery of the knee have a chondral lesion.<sup>1,36</sup> Untreated cartilage lesions cause severe incapacitating pain and accelerate joint degenerative changes, which increase the risk of early osteoarthritis.<sup>6,8,14</sup> Microfracture (MFX) is a marrow-stimulating technique that involves perforating the subchondral bone to cause bone bleeding and the formation of a fibrocartilaginous tissue over the chondral lesion.<sup>32</sup> MFX is currently the first-line treatment method for small to medium-sized chondral lesions, given the ease and low cost of the procedure as well as good short-term outcomes.<sup>10,12,22,26</sup> However, 47% to 80% of patients show functional deterioration at 18 to 36 months postoperatively, which has led to the search for longer lasting alternative treatment options.<sup>11,21</sup> Autologous chondrocyte implantation (ACI), a restorative technique first described by Brittberg et al<sup>3</sup> in 1994, is currently the standard procedure for medium to large cartilage lesions of the knee as well as the second-line treatment method or salvage procedure for small lesions.<sup>12,22,26</sup> Newer generations of ACI, such as matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation (MACT), have been developed to overcome several issues that negatively affect first- and second-generation ACI. In addition, these newer generations of ACI allow minimally invasive or arthroscopic implantation and, therefore, reduce the surgical time, time taken for recovery, and risk of surgical complications.<sup>9,15,17,28,31,35</sup>

Magnetic resonance imaging (MRI) T2 mapping provides information regarding collagen orientation and water content within the articular cartilage and has proven useful for the longitudinal evaluation of cartilage repair techniques.<sup>27</sup> MRI provides an essential objective outcome standard that augments the information obtained from validated, but subjective, clinical instruments. Previous randomized controlled trials (RCTs) comparing MACT with MFX have used patient-reported outcome measures (PROMs) as their primary outcomes and have not thoroughly explored postoperative structural evaluations; this may explain why no significant differences have been consistently found between these 2 techniques.<sup>2,4,7,13,23,29</sup> Therefore, a standardized structural evaluation with multimodal approaches and a midterm follow-up may lead to better understanding of the repair process when comparing these 2 treatment methods.

Arthroscopic matrix-encapsulated ACI (AMECI) is a 100% arthroscopic MACT technique utilizing a polyglycolic acid scaffold (Neoveil sheet; Gunze) that is seeded and encapsulated with cultured autologous chondrocytes. This technique has shown hyaline-like tissue formation in preclinical studies,<sup>15</sup> as well as promising structural and clinical outcomes, with an adequate safety profile.<sup>15,24,34</sup> The current RCT was performed based on the hypothesis that MACT leads to better structural outcomes and favorable clinical results at midterm follow-up compared with MFX as a treatment method for symptomatic cartilage lesions in the knee. Results of this study have not been previously published.

## METHODS

### Study Design and Patients

This single-center parallel RCT was performed at a national referral center in Mexico. Both procedures were standardized and performed by 6 fellowship-trained orthopaedic surgeons (C.I., E.V., A.I., F.J.P.J., L.S.S., A.A.). The first patient was enrolled in January 2010, and the last patient evaluation was performed in January 2019. The inclusion and exclusion criteria are presented in Table 1.

Informed consent was obtained from all participants. Chondral lesions were diagnosed by MRI and later confirmed by arthroscopic surgery. Randomization was performed once a 1- to 4-cm<sup>2</sup> International Cartilage Repair Society (ICRS) grade III to IV chondral lesion was confirmed. The research assistant stratified patients using the minimization method described by Taves,<sup>33</sup> based on the lesion location and concomitant abnormalities, to either the MFX or MACT group at a 1:1 ratio.

The study was performed according to Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki. The study was approved by an internal ethics committee and an internal review board. The trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT01947374) and was conducted according to the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) guidelines. Grant support was awarded from the National Council of Science and Technology (SALUD 2009-01-115542). Financial sponsors and other additional

\*Address correspondence to Clemente Ibarra, MD, PhD, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Calzada México Xochimilco No. 289, Colonia Arenal de Guadalupe, Alcaldía Tlalpan, CP 14389, Mexico City, Mexico (email: clementebarra@yahoo.com).

<sup>†</sup>L.G.I.-I. is deceased.

All authors are listed in the Authors section at the end of this article.

C. I. and E. V. are co-first authors.

Submitted June 24, 2020; accepted January 4, 2021.

One or more of the authors has declared the following potential conflict of interest or source of funding: This work received grant support from the National Council of Science and Technology (registration No. SALUD 2009-01-115542). AOSSM checks author disclosures against the Open Payments Database (OPD). AOSSM has not conducted an independent investigation on the OPD and disclaims any liability or responsibility relating thereto.



TABLE 1  
Inclusion and Exclusion Criteria<sup>a</sup>

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients willing and able to give informed consent</li> <li>• Age of 18-50 years</li> <li>• Body mass index &lt;30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Symptomatic chondral lesions in the knee of ICRS grade III or IV diagnosed by MRI</li> <li>• Focal chondral lesions with an area of 1-4 cm<sup>2</sup>, located at the femoral condyles, trochlea, or patella</li> <li>• Mechanical axis &lt;10% away from the neutral line measured on a full-length weightbearing anteroposterior view</li> <li>• Patients medically able to undergo arthroscopic MFx or arthroscopic biopsy and subsequent MACT</li> <li>• Patients willing and able to follow the rehabilitation protocol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteochondral lesions</li> <li>• Previous surgical treatment of chondral lesions</li> <li>• Advanced osteoarthritis in the knee of Kellgren-Lawrence grade III or IV</li> <li>• Meniscal resection &gt;50% of the meniscus previously or at the time of surgery in the treated compartment</li> <li>• Knee ligament instability not treated previously or at the time of surgery</li> <li>• Patellofemoral malalignment (patellar tilt <math>\geq 10^\circ</math> on the Merchant view and/or a tibial tuberosity-trochlear groove distance <math>\geq 15</math> cm on computed tomography) not treated previously or at the time of surgery</li> <li>• Use of hyaluronic acid or platelet-rich plasma injections in the knee in the previous year</li> <li>• Chronic use of anticoagulation</li> <li>• Patients diagnosed with cancer or currently undergoing chemotherapy</li> <li>• Patients unable to undergo MRI</li> <li>• Patients who are pregnant or intend to become pregnant during the first year after initial enrollment</li> <li>• History of autoimmune disease</li> <li>• Evidence of HIV or chronic hepatitis B or C viral infections</li> <li>• Known allergy to gentamicin</li> <li>• Current drug or alcohol abuse</li> <li>• Patients deemed by the investigator as unlikely to comply with the protocol</li> <li>• Vascular or neurological abnormalities affecting the lower extremities</li> <li>• Any form of inflammatory arthritis</li> <li>• History of infection in the knee or diagnosis of osteomyelitis</li> <li>• Uncontrolled systemic disease (diabetes mellitus, hyperthyroidism, etc)</li> </ul>

<sup>a</sup>ICRS, International Cartilage Repair Society; MACT, matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation; MFx, microfracture; MRI, magnetic resonance imaging.

third parties had no role in the study design, data collection, analysis, or writing of the article.

### Surgical Technique and Rehabilitation

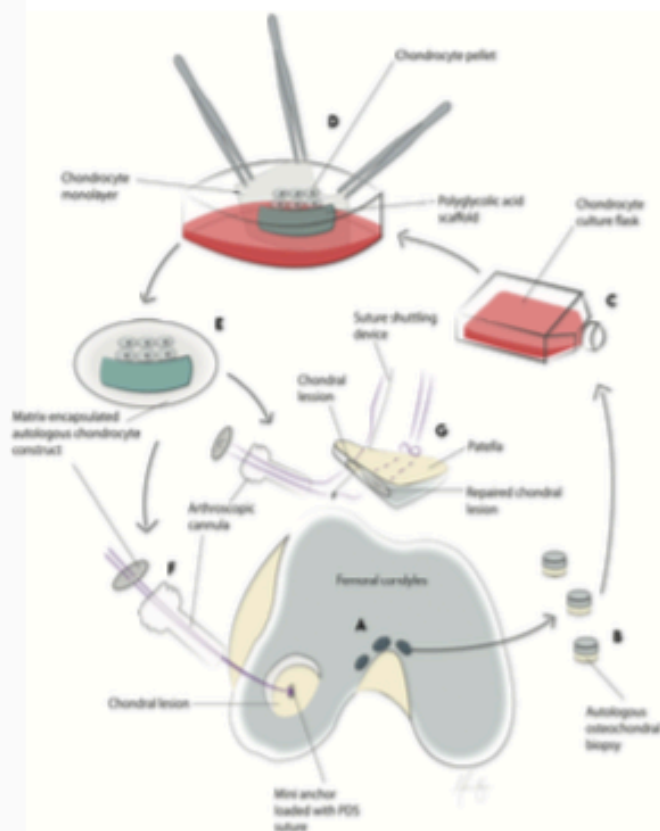
**Microfracture.** For patients assigned to the MFx group, lesions were treated using the original technique described by Steadman et al.<sup>32</sup>

**Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Transplantation.** A 100% arthroscopic MACT technique called AMECI was performed (Figure 1). Once the chondral lesion was confirmed, a cartilage biopsy specimen was obtained from a non-weightbearing area at the intercondylar notch, and any concomitant knee abnormality was addressed during surgery. The biopsy specimen was sent to a Good Manufacturing Practice laboratory following the minimum biosecurity parameters previously described for transportation, chondrocyte isolation, expansion, and construct formation.<sup>34</sup> An 8 mm-diameter polyglycolic acid scaffold (Neoveil sheet) was seeded and enveloped with cultured autologous chondrocytes.

Arthroscopic implantation was performed 6 to 8 weeks later. Chondral lesions were debrided before implantation.

If lesions were located on the femoral condyles or trochlea, a bioabsorbable mini-anchor (DePuy Mitek) loaded with a 0 polydioxanone suture (PDS) was embedded in the center of the defect. With use of two 16-gauge needles, the anchor sutures were passed through the matrix-encapsulated autologous chondrocyte construct. A low-profile sliding arthroscopic knot was made to introduce the polymer into the joint through a clear 10-mm cannula (Smith & Nephew) and onto the chondral lesion. If the lesion was located on the patella, a tibial guide for anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction (ACL guide; DePuy Mitek) was placed inside the joint, with the guide pointing to the chondral lesion. A 2-mm Steinmann pin was used to drill the patella through the ACL guide (in a retrodrilling manner) until the pin was seen coming out of the chondral lesion. This was repeated to form a similar perforation approximately 4 mm away from the first but still in the chondral lesion. A suture shuttling device (Chia Percasser; DePuy Mitek) was introduced in each perforation, recovered inside the joint, and pulled out through one of the portals. Meanwhile, a matrix-encapsulated autologous chondrocyte construct was mounted on a 0 PDS suture





**Figure 1.** Arthroscopic matrix-encapsulated autologous chondrocyte implantation (AMECI). (A) Arthroscopic osteochondral biopsy specimens were obtained from a nonweight-bearing area in the knee. (B) The osteochondral biopsy specimens were transported to a Good Manufacturing Practice laboratory for chondrocyte isolation. (C) The chondrocytes were expanded in culture flasks with culture medium. (D) A polyglycolic acid scaffold (8-mm diameter) was placed over a chondrocyte monolayer. A chondrocyte pellet with two-thirds of the cultured chondrocytes was placed on top of the scaffold, and these were covered and "encapsulated" with the chondrocyte monolayer. (E) The AMECI construct ready for implantation. (F) AMECI on the femoral condyle: the construct was implanted using a mini-anchor loaded with polydioxanone (PDS) sutures placed in the center of the chondral lesion. The sutures were passed through the construct, and a sliding knot pushed the construct into an arthroscopic cannula and onto the chondral lesion. (G) AMECI on the patella: the construct was loaded with a PDS suture. There were 2 tunnels drilled in the patella with a retrodrilling technique, and suture shuttling devices were passed through the tunnels to recover the construct sutures. The sutures were pulled, introducing the construct into the joint and onto the lesion. A knot was tied on the dorsal surface of the patella.

using two 16-gauge needles. Each end of the PDS suture was passed through a loop of the Chia Percpasser, and once both were mounted, the devices were pulled out of the joint through the perforations in the patella. The construct was firmly placed on the chondral lesion, and

a surgical knot was made on the anterior cortical surface of the patella. A more detailed explanation has been provided in previous studies.<sup>15,25,34,35</sup>

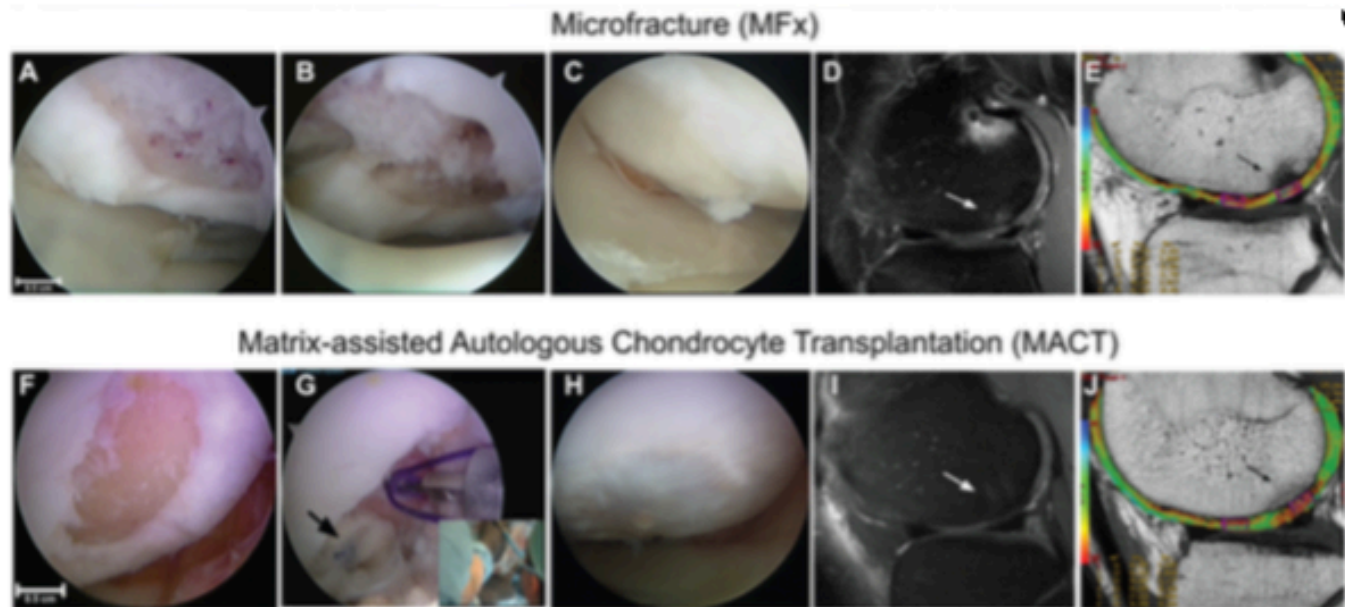
**Rehabilitation.** All patients underwent rehabilitation following the same protocol.<sup>34</sup> During the first 6 to 8 weeks, patients underwent the following: (1) weightbearing protection, (2) continuous passive motion for 4 to 6 hours daily, (3) physical therapy focused on reducing pain and swelling, (4) range of motion progression (10° per week), and (5) muscle strengthening. Isometric strengthening of the quadriceps and knee flexors was introduced early in the rehabilitation program and was progressively advanced to exercises against resistance. The strengthening program was directed by baseline and periodic isokinetic evaluations starting at 4 months. A complete return to sports was permitted after 1 year.

## Evaluation

The primary outcome was MRI T2 mapping, and the secondary outcomes were the MOCART (magnetic resonance observation of cartilage repair tissue) score, second-look arthroscopic surgery, PROMs, treatment responder rate, adverse events (AEs), and treatment failure.

**Magnetic Resonance Imaging.** MRI T2 mapping and the MOCART 2.0 score were used for the imaging evaluation (Figure 2).<sup>30</sup> MRI T2 mapping was performed preoperatively and at 1, 2, 4, and 6 years postoperatively. MOCART scores were evaluated at 3 months as well as at 1, 2, 4, and 6 years postoperatively. Both evaluations were performed by an independent fellowship-trained radiologist (S.C.G.) and an orthopaedic surgeon with a special interest in musculoskeletal imaging (E.V.). The intraclass correlation coefficient among the evaluators was 0.9. Blinded MRI evaluations were not possible because the anchors used for MACT were visible on imaging and identified the treatment method. MRI was performed using a 1.5-T imaging system (GE Healthcare) with an 8-channel high-definition knee array (GE Healthcare). A standard morphological MRI evaluation was performed using the fast spin echo sequence in the axial, sagittal, and coronal planes. Images were acquired with a repetition time of 1800 to 1450 ms; an echo time of 30 to 40 ms; an echo train length of 6; and a spatial resolution of 256 mm (frequency), 256 mm (phase), and 3 mm at 2 excitations. Quantitative T2 mapping was performed using a multislice multiecho pulse sequence. A total of 8 echoes were sampled: sequential multiples of the first echo time (10-11 ms) at a repetition time of 800 ms and an in-plane resolution of 384 mm (frequency), 256 mm (phase), and 3 mm at 2 excitations. The data sets were analyzed (FuncTool 4.5.9; GE Healthcare) using a color-coded map ranging from 25 to 91 ms. A total of 6 regions of interest (ROIs) were obtained: 3 from the native cartilage and 3 from the repaired tissue. ROIs 1 and 2 were 2-mm<sup>2</sup> rectangular areas located in the healthy native cartilage: ROI 1 was positioned in the deep layer of the cartilage, while ROI 2 was placed in the superficial layer. ROI 3 was a 4-mm<sup>2</sup> rectangular area that included ROIs 1 and 2 and, thus, was the average control. ROIs 4,





**Figure 2.** Arthroscopic surgical technique and structural evaluation for (A-E) microfracture (MFx) and (F-J) matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation (MACT). The chondral lesion size was measured arthroscopically using a meniscal probe. (A) A chondral lesion located at the lateral femoral condyle (LFC). (B) MFx performed with an arthroscopic awl in the chondral lesion (the anterior horn of the lateral meniscus is seen at the bottom of the arthroscopic view). (C) Second-look arthroscopic surgery at 1 year after MFx (macroscopic International Cartilage Repair Society [ICRS] score: 9/12). (D) Magnetic resonance imaging (MRI) in the sagittal view at 9 years after MFx (MOCART [Consolidated Standards of Reporting Trials] score: 50/100), with the white arrow pointing to the repaired tissue. (E) MRI T2 mapping at 9 years after MFx (repaired tissue region of interest [ROI 6]:  $42.5 \pm 18.5$  ms), with the black arrow pointing to the repaired tissue. (F) A chondral lesion located at the LFC. (G) Arthroscopic MACT technique: a bioabsorbable mini-anchor loaded with a 0 polydioxanone suture being placed in the previously debrided chondral lesion to introduce and fixate a construct, with the black arrow pointing at the first construct already fixed in place (picture-in-picture: "condor view" of the operating room). (H) Second-look arthroscopic surgery at 1 year after MACT (macroscopic ICRS score: 11/12). (I) MRI in the sagittal view at 9 years after MACT (MOCART score: 75/100), with the white arrow pointing to the repaired tissue. (J) MRI T2 mapping at 9 years after MACT (repaired tissue ROI 6:  $30.7 \pm 16.8$  ms), with the black arrow pointing to the repaired tissue.

5, and 6 were sized, shaped, and placed in the same manner as the previous ROIs but over the repaired cartilage. ROI 3 was used as the "native ROI," and ROI 6 was used as the "repair ROI."

**Second-Look Arthroscopic Surgery.** Second-look arthroscopic surgery was performed at 1 year postoperatively in all patients who gave written consent (Figure 2). No biopsy specimen was obtained for a histological evaluation. There were 2 experienced arthroscopic surgeons (R.A.V., C.T.) (different from the treating surgeon), blinded to the treatment method, who conducted the ICRS cartilage repair assessment by watching the surgical video. The intraclass correlation coefficient among the evaluators was 0.7.

**Clinical Evaluation.** PROMs were used to evaluate the patients' symptoms and function. The Lysholm score, Tegner score, subjective International Knee Documentation Committee score, and Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) were documented preoperatively and at 1, 2, 4, and 6 years postoperatively by an independent orthopaedic surgeon who was blinded to the treatment method.

**Treatment Responder Rate.** A nonprespecified exploratory subanalysis of the responder rate was performed. Patients were considered "responders" if they achieved

the minimal clinically important difference (MCID) for the KOOS Pain (KOOS-P) and KOOS Sport/Recreation (KOOS-SR). The MCID values were calculated specifically for the studied population using a distribution-based method that consisted of half the standard deviation of our change from baseline KOOS-P and KOOS-SR scores at each time point (2, 4, and 6 years).

**Safety Evaluation.** AEs were documented and reported at each follow-up visit. Failure was defined as the need for a reoperation because of symptoms caused by the primary defect and the detachment or absence of >50% of the repaired tissue during revision surgery.

### Statistical Analysis

A sample size calculation was conducted using the anticipated MRI T2 mapping values (in ms) of the repaired tissue after MFx and MACT based on previous studies.<sup>15</sup> MRI T2 mapping was selected as the primary outcome, as it was considered to be the most objective noninvasive criterion to determine the quality of cartilage-like tissue formation. The parameters used were 2 independent study groups, an alpha of .05, power of 80%, an anticipated MFx mean of  $50.87 \pm 7.84$  ms, and an anticipated MACT mean of  $43.73$



$\pm 2.99$  ms. A sample size of 38 (19 MFx and 19 MACT) was obtained, 5 additional patients were added to each group for probable losses, with a final sample size of 48 (24 MFx and 24 MACT).

All continuous data with a normal distribution were expressed in terms of means  $\pm$  SDs and categorical data as frequencies and percentages. Intention-to-treat analysis was performed for the primary outcome. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of continuous variables. All normally distributed data were compared using the Student *t* test for continuous variables and the chi-square test of independence for categorical variables. Non-parametric tests were performed for the comparison of data with a nonnormal distribution. The changes in outcomes at all time points were analyzed and compared between the MACT and MFx groups using analysis of variance. The last observation carried forward and the next observation carried backward were used for missing values, taking the next observation carried backward over the last observation carried forward. Pearson correlation analysis was performed; *P* values  $<.05$  were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS software Version 26 (IBM). The researchers involved in data analysis were blinded to the treatment methods.

## RESULTS

### Patient Characteristics

The patient characteristics were similar in both groups (Table 2); 48 patients were randomized, 46 of whom were treated (22 MACT and 24 MFx) (Figure 3). The mean lesion size was  $1.8 \pm 0.8$  cm<sup>2</sup> (range, 1-4 cm<sup>2</sup>),  $1.9 \pm 0.9$  cm<sup>2</sup> for MACT and  $1.7 \pm 0.7$  cm<sup>2</sup> for MFx (*P* = .41). None of the preoperative PROM scores and MRI T2 mapping values were significantly different between the groups (Tables 3 and 4). The mean final follow-up was 6 years (range, 4-9 years). The most common concomitant procedure was ACL reconstruction (45.8% MACT vs 50% MFx), followed by meniscal repair (25% vs 25%, respectively) and soft tissue patellar alignment procedures (25% vs 20.8%, respectively).

### Structural Outcomes

**Magnetic Resonance Imaging.** MRI T2 mapping values of the repaired tissue in the MFx group showed a progressive decrease at final follow-up compared with preoperative values, without reaching statistical significance (*P* = .211) (Table 3). Repaired tissue T2 values of MACT showed a statistically significant decrease from preoperative values at 6 years (*P* = .001). Postoperative MACT T2 mapping values of the repaired tissue were significantly lower at all time points than those of MFx (*P*  $<.05$ ) (Table 3 and Figure 4). Compared with those in the native cartilage, MFx had significantly higher T2 values in the repaired tissue at 1 (*P* = .015), 2 (*P* = .000), 4 (*P* = .009), and 6 (*P* = .001) years. There were no significant differences in the MACT group's repaired tissue values and native cartilage values at 1 (*P* = .119), 2 (*P* = .056), 4 (*P* = .635), and 6 (*P* = .612) years.

TABLE 2  
Patient Characteristics<sup>a</sup>

	MACT (n = 24)	MFx (n = 24)	<i>P</i> Value
Follow-up, mo	74.0 $\pm$ 10.4	71.0 $\pm$ 15.6	.07
Sex, n (%)			.37
Female	7 (29.2)	10 (41.7)	
Male	17 (70.8)	14 (58.3)	
Age, y	33.7 $\pm$ 9.4	35.8 $\pm$ 9.1	.42
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25.5 $\pm$ 3.1	26.6 $\pm$ 3.1	.23
Defect size, cm <sup>2</sup>	1.9 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 0.7	.41
ICRS grade IV, n (%)	24 (100.0)	24 (100.0)	
Location, n (%)			.11
Medial femoral condyle	7 (29.2)	9 (37.5)	
Lateral femoral condyle	9 (37.5)	6 (25.0)	
Trochlea	1 (4.2)	6 (25.0)	
Patella	7 (29.2)	3 (12.5)	

<sup>a</sup>Data are presented as mean  $\pm$  SD unless otherwise specified. ICRS, International Cartilage Repair Society; MACT, matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation; MFx, microfracture.

The baseline MOCART scores obtained at 3 months were not statistically different from those at 6 years with either technique (Table 3). The MOCART scores after MACT were significantly higher than those after MFx at all time points, with mean scores at 6 years of  $59.4 \pm 17.3$  and  $42.4 \pm 16.3$ , respectively (*P* = .006) (Table 3 and Figure 5). Overall, 95% of patients who underwent MACT had  $>50\%$  filling of the defect at 2 years and 82% at 6 years; 67% of patients who underwent MFx had  $>50\%$  filling of the defect at 2 years and 53% at 6 years.

**Second-Look Arthroscopic Surgery.** A total of 35 patients (18 MACT and 17 MFx) underwent second-look arthroscopic surgery at 1 year postoperatively. The mean ICRS scores were  $10.7 \pm 1.3$  in the MACT group and  $9.0 \pm 1.8$  in the MFx group (*P* = .001) (Table 3). "Normal" cartilage-like tissue formation was found in 28% of patients after MACT and 0% of patients after MFx, while "nearly normal" cartilage-like tissue formation was found in 67% and 82%, respectively, and "abnormal" cartilage-like tissue formation was found in 5% and 18%, respectively.

### Clinical Outcomes

**PROM Scores.** Both groups demonstrated a statistically significant improvement on all PROMs from the preoperative time point to 6 years postoperatively (*P*  $<.05$ ) (Table 4). Significant differences favoring the MACT group were observed at 2 years on the KOOS Activities of Daily Living (ADL; *P* = .043), at 4 years on all KOOS subscales (except KOOS symptoms [KOOS-S]; *P*  $<.05$ ) and the Tegner scale (*P* = .008), and at 6 years on the Tegner scale (*P* = .010).

**Responder Rate.** The MCIDs obtained for the KOOS-P were 9.8, 9.9, and 10.9 at 2, 4, and 6 years, respectively, while those obtained for the KOOS-SR were 15.4, 12.9, and 15.2, respectively. The MFx group showed a superior responder rate at 2 years, but the MACT group showed a superior responder rate at 4 and 6 years (Figure 6).

**Adverse Events and Treatment Failure.** In both groups, 79.1% (38/48) of patients presented a minor AE, 62.5% (30/

**TABLE 3**  
Magnetic Resonance Imaging T2 Mapping and MOCART Values, and ICRS Scores<sup>a</sup>

	Preoperative	3 mo	1 y	2 y	4 y	6 y	P Value <sup>b</sup>
T2 value for native ROI, ms							
MFx	37.4 ± 5.1		39.8 ± 7.8	35.4 ± 6.7	38.5 ± 4.9	37.8 ± 4.3	.743
MACT	36.9 ± 3.9		37.5 ± 6.8	35.6 ± 3.7	37.6 ± 4.9	36.5 ± 4.9	.730
P value	.525		.321	.904	.873	.474	
T2 value for repair ROI, ms							
MFx	54.1 ± 13.9		46.6 ± 8.2	46.4 ± 9.2	45.6 ± 10.2	46.4 ± 8.5	.211
MACT	61.2 ± 18.5		40.3 ± 4.5	38.6 ± 5.7	36.9 ± 5.6	37.7 ± 8.5	.001
P value	.210		.005	.003	.005	.003	
MOCART score							
MFx		42.8 ± 19.8	47.6 ± 17.2	56.1 ± 14.5	49.1 ± 16.9	42.4 ± 16.3	.872
MACT		62.6 ± 8.1	69.6 ± 8.4	66.0 ± 14.0	63.8 ± 17.8	59.4 ± 17.3	.989
P value		.004	<.001	.040	.022	.006	
Second-look arthroscopic ICRS score							
MFx			9.0 ± 1.8				
MACT			10.7 ± 1.3				
P value			.001				

<sup>a</sup>Data are presented as mean ± SD. ICRS, International Cartilage Repair Society; MACT, matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation; MFx, microfracture; MOCART, magnetic resonance observation of cartilage repair tissue; ROI, region of interest.

<sup>b</sup>Preoperative versus 6 years (final follow-up), except for the MOCART score, which was 3 months versus 6 years.

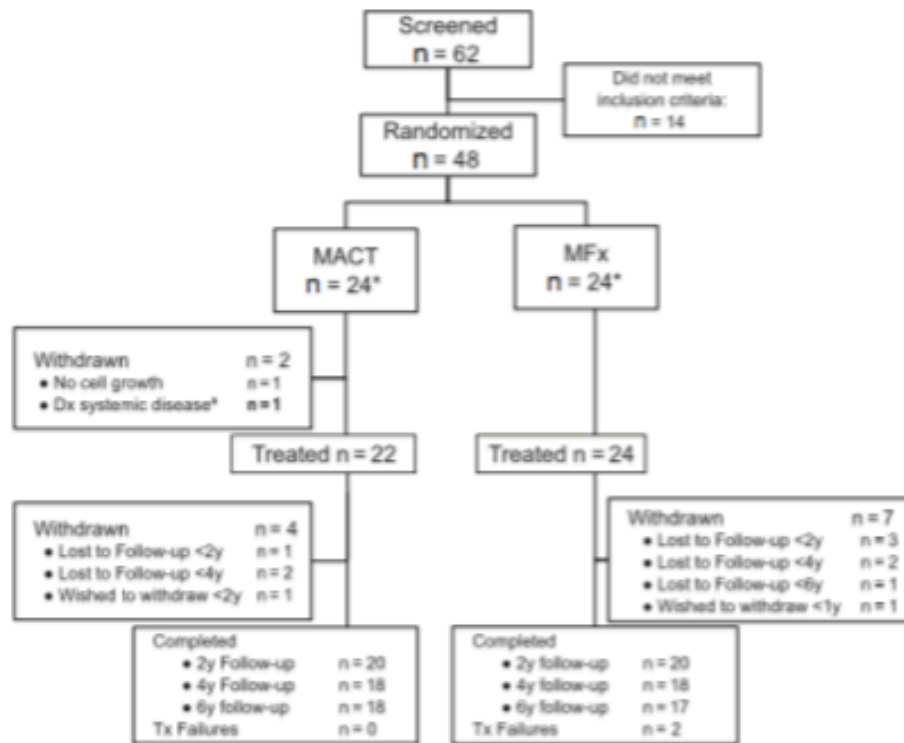
**TABLE 4**  
Patient-Reported Outcome Measure Scores<sup>a</sup>

	Preoperative	1 y	2 y	4 y	6 y	P Value <sup>b</sup>
Lysholm						
MFx	51.1 ± 25.8	81.5 ± 16.5	84.2 ± 16.7	74.9 ± 23.5	78.8 ± 21.5	.002
MACT	55.1 ± 23.3	84.1 ± 21.7	89.4 ± 16.1	87.9 ± 13.1	85.9 ± 19.8	<.001
P value	.531	.289	.175	.077	.152	
Tegner						
MFx	2.3 ± 1.5	4.1 ± 2.2	4.9 ± 2.5	3.7 ± 1.9	4.4 ± 2.3	.032
MACT	2.6 ± 1.9	4.5 ± 2.1	5.3 ± 2.6	6.0 ± 2.6	6.5 ± 2.0	.001
P value	.945	.583	.678	.008	.010	
IKDC						
MFx	45.7 ± 22.8	67.7 ± 22.4	77.3 ± 18.4	64.6 ± 21.6	66.6 ± 21.1	.001
MACT	43.7 ± 15.3	73.9 ± 18.6	81.9 ± 16.4	77.7 ± 17.8	75.8 ± 19.2	<.001
P value	.741	.342	.424	.055	.186	
KOOS-S						
MFx	51.5 ± 24.5	83.1 ± 16.4	83.7 ± 15.0	78.2 ± 19.9	81.8 ± 18.0	<.001
MACT	58.7 ± 18.9	84.9 ± 14.2	85.9 ± 15.1	82.5 ± 23.4	82.7 ± 19.8	.001
P value	.320	.820	.565	.192	.753	
KOOS-P						
MFx	51.2 ± 21.6	82.0 ± 14.3	87.6 ± 11.7	76.5 ± 19.9	77.9 ± 21.3	<.001
MACT	54.2 ± 19.3	84.6 ± 16.4	90.8 ± 15.0	90.3 ± 12.1	86.4 ± 20.4	<.001
P value	.650	.698	.102	.020	.214	
KOOS-ADL						
MFx	55.9 ± 24.8	87.7 ± 11.3	90.2 ± 9.9	80.5 ± 17.7	81.7 ± 20.1	<.001
MACT	59.5 ± 23.4	90.2 ± 13.5	93.9 ± 9.8	89.9 ± 17.1	89.9 ± 15.9	.001
P value	.666	.341	.043	.031	.136	
KOOS-SR						
MFx	22.7 ± 31.8	64.4 ± 27.2	73.5 ± 26.9	58.9 ± 32.2	60.0 ± 34.6	.002
MACT	27.3 ± 21.9	67.2 ± 31.3	74.0 ± 26.8	81.9 ± 17.8	73.9 ± 27.8	<.001
P value	.133	.620	.904	.034	.265	
KOOS-QoL						
MFx	25.7 ± 28.0	55.1 ± 28.0	67.2 ± 26.5	51.7 ± 28.5	55.5 ± 30.3	.006
MACT	26.9 ± 17.0	53.3 ± 22.9	67.7 ± 25.1	70.1 ± 25.0	69.8 ± 23.2	<.001
P value	.490	.827	.989	.031	.197	

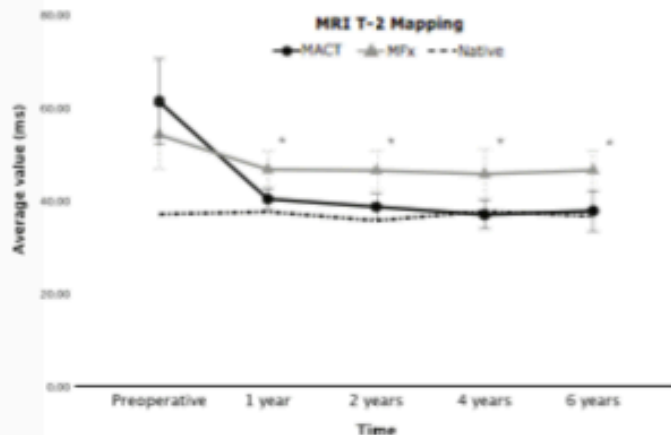
<sup>a</sup>Data are presented as mean ± SD. ADL, Activities of Daily Living; IKDC, International Knee Documentation Committee; KOOS, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; MACT, matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation; MFx, microfracture; P, Pain; QoL, Quality of Life; S, Symptoms; SR, Sport/Recreation.

<sup>b</sup>Preoperative versus 6 years (final follow-up).

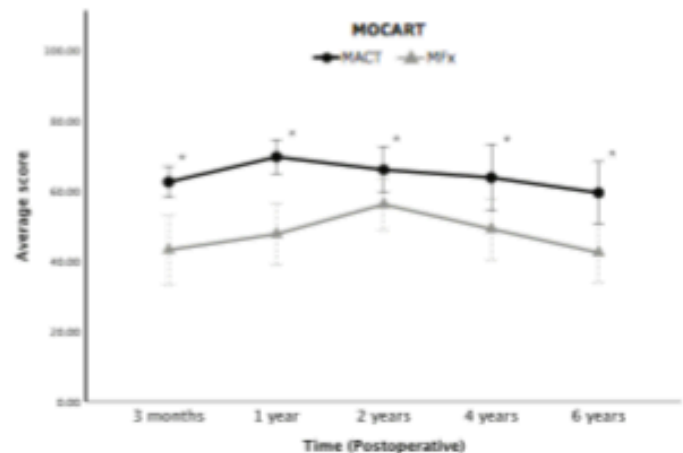




**Figure 3.** CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) flow diagram. \*The study was powered to find differences on magnetic resonance imaging T2 mapping, resulting in 19 patients per group; 5 additional patients were added to each group to compensate for probable losses. <sup>a</sup>During cell culture, the patient was diagnosed with hyperthyroidism. Dx, diagnosed; MACT, matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation; MFx, microfracture; Tx, treatment.



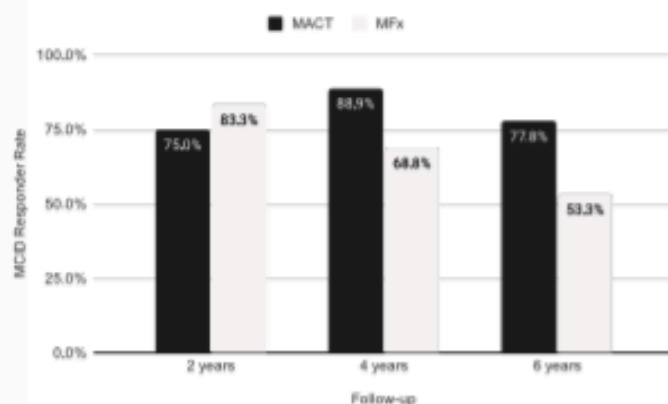
**Figure 4.** Mean (95% CI) magnetic resonance imaging (MRI) T2 mapping values of patients treated with matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation (MACT) and microfracture (MFx). \* $P < .05$  for MACT versus MFx. Native, average T2 values of the native cartilage in the MACT and MFx groups.



**Figure 5.** Mean (95% CI) MOCART (magnetic resonance observation of cartilage repair tissue) scores of patients treated with matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation (MACT) and microfracture (MFx). \* $P < .05$  for MACT versus MFx.

48) of which were 1-episode AEs, and 66.6% (32/48) occurred during the first 18 months postoperatively. The most frequently reported AEs were joint pain in 70.8% (17/24) of patients after MFx and 54.1% (13/24) of patients after MACT, muscle atrophy in 50% (12/24) and 58.3% (14/24), respectively, and joint crepitation in 16.6% (4/24) and 25% (6/24), respectively. There were 2 serious AEs

reported: 1 patient with synovitis after MACT and 1 patient with septic arthritis after MFx. Neither case was considered to be directly related to the treatment method. There were no treatment failures reported after MACT at these time points, in contrast to 2 (8.3%) treatment failures after MFx. One of these patients underwent MFx again after he had symptoms, and >50% of the repair tissue



**Figure 6.** Treatment responder rate based on the minimal clinically important difference (MCID). Patients were considered “responders” if they achieved the MCID for the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) pain and KOOS Sport/Recreation. MACT, matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation; MFx, microfracture.

was found to be detached at approximately 1 year postoperatively. The other patient had knee locking symptoms, which required surgery at approximately 4 years postoperatively, at which point >50% of the repaired tissue was found to be detached. Neither patient required knee arthroplasty.

### Correlations

The 2 groups were analyzed together ( $n = 46$ ). All structural outcomes had a strong to moderate significant correlation with each other; however, only trends were found without significant correlations between structural and clinical outcomes.

### DISCUSSION

The most important finding in this RCT was that MACT showed statistical superiority in all structural variables: MRI T2 mapping and the MOCART score at all time points and second-look arthroscopic surgery at 1 year, confirming our hypothesis. Both treatment arms showed a significant clinical improvement from the preoperative time point to 6 years postoperatively. Patients in both groups had similar clinical outcomes during the first 2 years postoperatively; however, significant differences were observed at 4 and 6 years. The MFx group had a greater percentage of patients considered “responders” at 2 years than the MACT group; however, the MACT group had a greater percentage of “responders” at 4 and 6 years. In addition, no treatment failures were reported after MACT, in contrast to 2 treatment failures after MFx.

Despite the enriching information that MRI T2 mapping provides about cartilage, to the best of our knowledge, no RCT has used this evaluation method to compare MACT with MFx. MRI T2 mapping was selected as the primary outcome measure because an objective evaluation of the

repaired tissue was needed (without damaging the repaired tissue) to prevent clinical bias generated by other treated concomitant joint abnormalities, which is a common scenario in cartilage repair surgery. When comparing T2 mapping values of the repaired tissue with the native cartilage values in both groups independently, our results were similar to those of Welsch et al.<sup>37</sup> The MFx group’s values were significantly higher than the native cartilage values at all time points (1, 2, 4, and 6 years), but the MACT group’s values showed no significant differences to the native cartilage values from 1 to 6 years postoperatively. This finding may indicate that MACT forms a repair tissue with intrinsic characteristics similar to the native cartilage but different from the repair tissue formed after MFx. In contrast to the findings reported by Welsch et al, we obtained significantly lower T2 mapping values after MACT at all time points than after MFx. This may be explained in part by differences in the hardware and software used to analyze T2 mapping. However, to reduce potential bias by technology, comparisons were made by considering the native cartilage values. Values that resemble the healthy native cartilage indicate a healthier repair tissue.

No previous studies have found statistically significant differences in the MOCART score between MACT and MFx at 2 and 3 years postoperatively.<sup>13,23,37</sup> In this study, we found significant differences between groups from our first evaluation, performed at 3 months postoperatively, until our last evaluation, with significantly higher scores in the MACT group. We consider that this could be explained by the implementation of MOCART Version 2.0, recently published by Schreiner et al,<sup>30</sup> which addressed major advancements in MRI as well as novel cartilage treatment approaches. Furthermore, the new variable “bony defect or bony overgrowth” possibly lowered the MFx group’s score because it is well-known that one of the main disadvantages of MFx is the resulting subchondral bone overgrowth.<sup>21</sup> A greater percentage of patients had >50% filling of the defect after MACT than after MFx, which was in agreement with the results of a previous study.<sup>29</sup> As mentioned earlier, MRI provides an essential objective outcome standard that augments the information obtained from validated subjective clinical instruments. To the best of our knowledge, this is the first RCT to compare MFx with MACT using a prospective sequential MRI evaluation. This allowed better understanding of the morphological changes of the repaired tissue (in both techniques) over time.

Moreover, 2 previous RCTs reported a greater percentage of “normal” or “nearly normal” tissue formation after MACT than after MFx in second-look arthroscopic surgery; however, no significant differences in the mean ICRS score were found.<sup>13,29</sup> Our study is one of the few studies in which more than three-quarters of the patients (18 after MACT and 17 after MFx) underwent second-look arthroscopic surgery for a macroscopic tissue evaluation. Similarly, we found that a greater percentage of patients who underwent MACT had “normal” or “nearly normal” tissue formation after treatment than that of patients who underwent MFx as well as a significantly higher mean ICRS score. These findings suggest that MACT achieves a higher quality repair tissue than MFx.



Previous RCTs that have compared MACT with MFx used clinical evaluations as their primary outcome, showing significant improvements from preoperative values to those at final follow-up for both techniques independently.<sup>2,4,7,13,23,29</sup> However, clinical outcomes comparing both techniques have been controversial during the first 3 years postoperatively, with some studies reporting no differences between MACT and MFx and others reporting MACT to be statistically superior on some PROMs.<sup>2,7,13,23,29</sup> Brittberg et al<sup>4</sup> confirmed that MACT was statistically superior to MFx at 5 years postoperatively on the co-primary endpoints of the KOOS-P and KOOS-SR as well as on the secondary endpoint of the KOOS-ADL. We found no major statistical differences between MACT and MFx during the first 2 years postoperatively; however, we observed the statistical superiority of MACT on all KOOS subscales (except KOOS-S) at 4 years and on the Tegner scale at 4 and 6 years. In addition to the clinical outcomes, we found that the failure rate after MACT was 0%, while that after MFx was 8.3%; these results were similar to those of Hoburg et al<sup>13</sup> and Brittberg et al.<sup>4</sup> These findings suggest that both treatment methods are excellent options for clinical improvement in the short term (first 2 years) but that MACT is superior to MFx at midterm (4-6 years) follow-up. This RCT is one of the only trials to include 1- to 4-cm<sup>2</sup> chondral lesions, while all others have included lesions >4 cm<sup>2</sup>, which puts MFx at a great disadvantage.<sup>2,7,13,23,29</sup> A recent study confirmed that 56% of orthopaedic surgeons limit the use of MFx to lesions <2 cm<sup>2</sup> because bigger lesions show less favorable outcomes.<sup>19</sup> Our inclusion of this lesion size allowed a more realistic clinical outcome comparison and introduced arthroscopic MACT as a treatment option for small chondral lesions.

Responder analysis is used to determine which patients demonstrate a clinical improvement that is sufficiently large for the patients to consider that they feel better than before surgery. Originally, thresholds to determine whether a patient was a responder were arbitrarily determined by specialists; however, novel factors, such as the MCID, are objectively calculated specifically for each population and time point.<sup>16</sup> We calculated the MCID for our cohort using the KOOS-P and KOOS-SR as indicators for pain and function as recommended by regulatory agencies.<sup>5</sup> Previous RCTs that have used "responder" analysis to compare MACT with MFx showed MACT to have a higher responder rate than MFx at 2 and 3 years.<sup>7,13,29</sup> We observed better responder rates during the first 2 years postoperatively in patients who underwent MFx than in those who underwent MACT (83% vs 75%, respectively); however, MFx showed a progressive decrease at 4 and 6 years (Figure 6). The responder rate of patients who underwent MACT increased from 2 to 4 years and was maintained at >75% at 6 years. This finding relates to the natural history of MFx, which deteriorates over time,<sup>11,21</sup> as well as the time that it takes for MACT tissue to mature.

No correlation was found between the clinical and structural outcomes, which could be explained by the small cohort size and the study design. Indeed, a positive correlation between clinical and structural outcomes has not been

consistently obtained in previous studies.<sup>4,13,23,29,37</sup> We consider that both clinical and structural outcomes are complementary and time dependent, so they might not correlate when evaluated at the same time points. Further studies with larger and more homogeneous populations, as well as with a longer follow-up, are needed to study their correlation in depth.

Our study has several limitations. First, there was a significant loss of patients over time, which could have affected the power of the study. Indeed, only 18 patients for MACT and 17 for MFx were available at final follow-up; however, significant differences and power were still found in the primary outcome comparison (T2 mapping;  $P = .003$ ). Second, up to 50% of patients had "major" concomitant abnormalities, which are expected in the daily practice of cartilage repair procedures. The stratification process used in randomization and the objective structural evaluation used as the primary outcome helped to reduce the risk of confounding bias by concomitant abnormalities. Third, the 2 surgical procedures required for MACT make this treatment more expensive, with more complicated logistics, and it is impossible for the patients to be blinded; this increased the risk of procedure bias for the clinical evaluation but not for the structural evaluation. Fourth, no biopsy specimens were obtained for a histological evaluation during second-look arthroscopic surgery because we treated small chondral lesions and this would have involved removing approximately 10% to 20% of the repair tissue. Finally, suture anchors in MACT violate the subchondral bone, as well as make blinding of the MRI evaluation impossible, because the anchors are easily identified by evaluators. This could have potentially caused measurement bias in the subjective MOCART evaluation but not in objective measurements such as T2 mapping.

Our study also has several strengths as follows: (1) this is the first transarthroscopic RCT comparing MACT with MFx; (2) the mean follow-up of patients in both groups was 6 years, making this an RCT (comparing MACT with MFx) with the longest follow-up to date; (3) the study comprised a broad outcome assessment system with constant periodic and sequential MRI evaluations; (4) approximately three-quarters of patients in the study underwent second-look arthroscopic surgery; and (5) the study was performed in a single center-controlled scenario with no commercial funding, which minimized external bias.

ACI and MACT have been described as salvage treatment options after MFx, showing less favorable and predictable outcomes than when used as first-line treatment methods. This raises the idea that MFx "burns the bridges" for future cartilage repair procedures.<sup>20</sup> After comparing MACT with MFx in similar 100% arthroscopic approaches for relatively small chondral lesions (1-4 cm<sup>2</sup>) and with a multimodal evaluation system, we found that MACT was structurally and clinically superior at 4 and 6 years postoperatively. Our findings suggest that this arthroscopic MACT technique (AMECI) could be considered as a first-line treatment method for relatively small chondral lesions (1-4 cm<sup>2</sup>) based on the treatment-response expectations of patients.




## AUTHORS

Clemente Ibarra, MD, PhD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Enrique Villalobos, MD, PhD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Antonio Madrazo-Ibarra, MD (School of Medicine, Universidad Panamericana, Mexico City, Mexico); Cristina Velasquillo, PhD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Valentin Martinez-Lopez, MSc (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Aldo Izaguirre, MD, PhD (Facultad de Medicina de Tampico "Dr. Alberto Romo Caballero," Universidad Autónoma de Tamaulipas, Victoria, Mexico); Anell Olivos-Meza, MD, PhD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Socorro Cortes-Gonzalez, MD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Francisco Javier Perez-Jimenez, MD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Alberto Vargas-Ramirez, MD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Gilberto Franco-Sanchez, MD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Luis Guillermo Ibarra-Ibarra, MD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Luis Sierra-Suarez, MD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Arturo Almazan, MD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Carmina Ortega-Sanchez, MSc (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Cesareo Trueba, MD (Hospital Español, Mexico City, Mexico); Fernando Barbosa Martin, MD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico); Reynaldo Arredondo-Valdes, MD (Hospital Regional "1 de Octubre," Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Mexico City, Mexico); Daniel Chavez-Arias, MD (Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Mexico City, Mexico).

## ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Carmen Parra, MSc, for her contribution in the cell culture process for this project; Victor Guevara, MD, Fernando Hernandez-Perez, MD, and Fernando Gomez-Verdejo, MD, for contributing in the clinical evaluation; Vania Gasca-Saucedo, MD, for contributing in the structural evaluation; Jaime Guadarrama-Becerril, MD for contributing in the isokinetic evaluation; and Francisco Cruz, MD, for participating in the recruitment and surgical procedure of the patients.

## ORCID iD

Enrique Villalobos  <https://orcid.org/0000-0002-7702-1630>

## REFERENCES

1. Aroen A, Loken S, Heir S, et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med.* 2004;32(1):211-215.
2. Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(4):519-527.
3. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331(14):889-895.
4. Brittberg M, Recker D, Igenfritz J, Saris DBF; SUMMIT Extension Study Group. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: five-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med.* 2018;46(6):1343-1351.
5. Center for Biologics Evaluation and Research. Preparation of IDEs and INDs for products intended to repair or replace knee cartilage. United States Food and Drug Administration. Published August 23, 2019. Accessed May 20, 2020 <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/search-fda-guidance-documents/preparation-ides-and-inds-products-intended-repair-or-replace-knee-cartilage>
6. Ciuttini F, Ding C, Wluka A, Davis S, Ebeling PR, Jones G. Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2033-2039.
7. Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ 3rd. NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(11):979-989.
8. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, et al. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(3):337-342.
9. Erggelet C, Sittinger M, Lahm A. The arthroscopic implantation of autologous chondrocytes for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Arthroscopy.* 2003;19(1):108-110.
10. Everhart JS, Campbell AB, Abouljoud MM, Kirven JC, Flanigan DC. Cost-efficacy of knee cartilage defect treatments in the United States. *Am J Sports Med.* 2020;48(1):242-251.
11. Gobbi A, Kamatzikos G, Kumar A. Long-term results after microfracture treatment for full-thickness knee chondral lesions in athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22(9):1986-1996.
12. Gou GH, Tseng FJ, Wang SH, et al. Autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the knee: a meta-analysis and systematic review. *Arthroscopy.* 2020;36(1):289-303.
13. Hoburg A, Niemeyer P, Laute V, et al. Matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroid technology is superior to arthroscopic microfracture at 36 months regarding activities of daily living and sporting activities after treatment. *Cartilage.* Published online January 1, 2020. doi: 10.1177/1947603519897290
14. Houck DA, Kraeutler MJ, Belk JW, Frank RM, McCarty EC, Bravman JT. Do focal chondral defects of the knee increase the risk for progression to osteoarthritis? A review of the literature. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(10):2325967118801931.
15. Ibarra C, Izaguirre A, Villalobos E, et al. Follow-up of a new arthroscopic technique for implantation of matrix-encapsulated autologous chondrocytes in the knee. *Arthroscopy.* 2014;30(6):715-723.
16. Katz NP, Paillard FC, Ekman E. Determining the clinical importance of treatment benefits for interventions for painful orthopedic conditions. *J Orthop Surg Res.* 2015;10:24.
17. Kon E, Filardo G, Di Matteo B, Perdida F, Marcacci M. Matrix assisted autologous chondrocyte transplantation for cartilage treatment: a systematic review. *Bone Joint Res.* 2013;2(2):18-25.
18. Masri M, Lombardero G, Velasquillo C, et al. Matrix-encapsulation cell-seeding technique to prevent cell detachment during arthroscopic implantation of matrix-induced autologous chondrocytes. *Arthroscopy.* 2007;23(8):877-883.
19. Medina J, Garcia-Mansilla I, Fabricant PD, et al. Microfracture for the treatment of symptomatic cartilage lesions of the knee: a survey of the International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society. *Cartilage.* Published online September 10, 2020. doi: 10.1177/1947603520954503
20. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med.* 2009;37(5):902-908.
21. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage



- repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37(10):2053-2063.
22. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee.* 2016;23(3):426-435.
  23. Niemeyer P, Laute V, Zinser W, et al. A prospective, randomized, open-label, multicenter, phase III noninferiority trial to compare the clinical efficacy of matrix-associated autologous chondrocyte implantation with spheroid technology versus arthroscopic microfracture for cartilage defects of the knee. *Orthop J Sports Med.* 2019;7(7):2325967119854442.
  24. Olivos Meza A, Cortés González S, Ferniza Garza JJ, Pérez Jiménez FJ, Enrique VC, Ibarra C. Arthroscopic treatment of patellar and trochlear cartilage lesions with matrix encapsulated chondrocyte implantation versus microfracture: quantitative assessment with MRI T2-mapping and MOCART at 4-year follow-up. *Cartilage.* Published online April 3, 2019. doi: 10.1177/1947603519835909
  25. Olivos-Meza A, Madrazo-Ibarra A, Ibarra Ponce de León C. Arthroscopic technique to treat articular cartilage lesions in the patellofemoral joint. In: Amarasekera HW, ed. *Recent Advances in Arthroscopic Surgery.* London: IntechOpen; 2018:67-76.
  26. Oussedik S, Tsitskaris K, Parker D. Treatment of articular cartilage lesions of the knee by microfracture or autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Arthroscopy.* 2015;31(4):732-744.
  27. Potter HG, Black BR, Chong LR. New techniques in articular cartilage imaging. *Clin Sports Med.* 2009;28(1):77-94.
  28. Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB. Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25(12):3786-3799.
  29. Saris D, Price A, Widuchowski W, et al. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: two-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med.* 2014;42(6):1384-1394.
  30. Schreiner MM, Raudner M, Marlovits S, et al. The MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) 2.0 knee score and atlas. *Cartilage.* Published online August 17, 2019. doi: 10.1177/1947603519865308
  31. Schuette HB, Kraeutler MJ, McCarty EC. Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation in the knee: a systematic review of mid- to long-term clinical outcomes. *Orthop J Sports Med.* 2017;5(6):2325967117709250.
  32. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;391(suppl):S362-S369.
  33. Taves DR. Minimization: a new method of assigning patients to treatment and control groups. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;15(5):443-453.
  34. Villalobos E, Madrazo-Ibarra A, Martínez V, et al. Arthroscopic matrix-encapsulated autologous chondrocyte implantation: a pilot multicenter investigation in Latin America. *Cartilage.* Published online May 14, 2020. doi: 10.1177/1947603520918630
  35. Villalobos E, Olivos-Meza A, Izaguirre A, Ibarra C. Arthroscopic approaches for cartilage repair in the knee joint. In: Emans PJ, Peterson L, eds. *Developing Insights in Cartilage Repair.* Springer; 2014:227-239.
  36. Villalobos FE, Izaguirre A, Almazan A, Cruz F, Pérez F, Ibarra JC. P57 articular cartilage injuries in 1309 knee arthroscopies: a public health problem in a developing country? *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:B102.
  37. Welsch GH, Trattnig S, Domayer S, Marlovits S, White LM, Marnisch TC. Multimodal approach in the use of clinical scoring, morphological MRI and biochemical T2-mapping and diffusion-weighted imaging in their ability to assess differences between cartilage repair tissue after microfracture therapy and matrix-associated autologous chondrocyte transplantation: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(9):1219-1227.