



ARTÍCULO ORIGINAL

Cartílago articular: estructura, patologías y campos eléctricos como alternativa terapéutica. Revisión de conceptos actuales



Juan Jairo Vaca-González^{a,*}, María Lucía Gutiérrez^b y Diego Alexander Garzón-Alvarado^c

^a Ingeniero en automatización, Facultad de Medicina, Instituto de Biotecnología-Laboratorio de Biomiméticos, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Profesora, Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de Modelado y Métodos Numéricos (GNUM), Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^c Profesor titular, Grupo de Modelado y Métodos Numéricos (GNUM), Instituto de Biotecnología-Laboratorio de Biomiméticos, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Recibido el 22 de diciembre de 2013; aceptado el 28 de junio de 2017

Disponible en Internet el 27 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Cartílago articular;
Condrocito;
Campo eléctrico;
Cultivo celular;
Colágeno;
Agregano

Resumen Las patologías degenerativas que ocasionan daños morfológicos, moleculares y bio-mecánicos en el cartílago articular conducen a una reorganización bioquímica de la matriz extracelular, a la vez que alteran las moléculas principales, como el colágeno de tipo II y el agregano. En busca de opciones terapéuticas, los campos eléctricos han sido una herramienta utilizada para tratar las patologías asociadas con el cartílago articular. Estos aumentan la viabilidad celular y estimulan la proliferación y expresión génicas de proteínas como el colágeno de tipo II y la proteína central del agregano. Esta revisión resalta tanto la morfofisiología, como las patologías y los tratamientos del cartílago articular, y destaca la importancia del uso de los campos eléctricos como un estímulo para los condrocitos articulares cultivados en monocapa. En conclusión, se muestra que los campos eléctricos aumentan la viabilidad celular y estimulan la proliferación y síntesis de las principales moléculas de la matriz extracelular del cartílago. Esto tiene implicaciones desde el punto de vista terapéutico para futuras aplicaciones tanto en la ingeniería de tejidos como en la medicina regenerativa.

Nivel de evidencia clínica. Nivel IV.

© 2017 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Teléfono: 3165000-ext: 16962-16980.

Correo electrónico: jjvacag@unal.edu.co (J.J. Vaca-González).

KEYWORDS

Articular cartilage;
Chondrocyte;
Electric field;
Cell culture;
Collagen;
Aggrecan

The articular cartilage: Structure and pathologies, and electrical fields as a therapeutic alternative. A Review of current concepts

Abstract Degenerative pathologies that induce morphological, molecular and biomechanical damages in articular cartilage lead to the biochemical reorganisation of the extracellular matrix, affecting the main molecules, such as collagen type II and aggrecan. In pursuit of therapeutic options, electric fields have been useful as treatment for articular cartilage pathologies. These increase cellular viability and stimulate proliferation and expression of proteins such as collagen type II and the aggrecan core protein. This review focuses on the morphology and physiology, pathologies, and treatments of the articular cartilage, emphasising the importance of using electric fields to stimulate articular chondrocytes cultures. In conclusion, it is shown that electric fields increase cell viability and stimulate proliferation and synthesis of major molecules in the cartilage extracellular matrix. This has implications from a therapeutic point of view for the development of novel applications in tissue engineering and regenerative medicine.

Evidence level. IV.

© 2017 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El daño del cartílago articular está ocasionado por lesiones traumáticas o desgaste, lo que conlleva a la disfunción de la articulación¹. Adicionalmente, representa una carga económica para el sistema sanitario. En 1999, en Estados Unidos el gasto en enfermedades asociadas con el cartílago excedió los 40 billones de dólares². Además, estudios más recientes pusieron de manifiesto que patologías como la osteoartritis (OA) afecta al 9,6% de los hombres y al 18% de las mujeres mayores de 60 años a nivel mundial³. La OA representa un problema de salud pública ya que el 80% de los adultos mayores padecen esta enfermedad y del 10 al 20% manifiesta limitación en sus actividades, donde las articulaciones con mayor compromiso son las rodillas (40%), manos (30%) y caderas (19%)⁴.

Diversas estrategias se han desarrollado para el tratamiento del cartílago articular. Entre estas están las intervenciones no invasivas, como la fisioterapia, los tratamientos farmacológicos para aliviar localmente el dolor⁵ y tratamientos invasivos, como las intervenciones quirúrgicas⁶⁻¹⁰. Por desgracia, con ninguno de estos tratamientos se han observado efectos a largo plazo. Además, las intervenciones quirúrgicas generan pérdida en las propiedades mecánicas del tejido debido a la formación de fibrocartilago. Este tejido fibroso no tiene las mismas propiedades que el cartílago original, en especial sus características mecánicas, ya que es menos rígido y más permeable, lo que genera un cartílago más propenso a la degradación con el tiempo. Por tanto, es necesario encontrar otras opciones terapéuticas para estimular la proliferación y aumentar la viabilidad de los condrocitos. Estudios *in vitro* han demostrado que los condrocitos responden a estimulaciones biofísicas externas, como presiones hidrostáticas, compresiones dinámicas, flujos de fluido, ultrasonido y estimulaciones eléctricas. Respecto a esta última se ha reportado que provoca la proliferación de los condrocitos cultivados y la síntesis de las moléculas que componen la matriz extracelular (MEC)¹¹⁻²⁰, componente

crítico para el sostenimiento de los condrocitos que regula la dinámica celular y actúa como transductor de señales entre las células.

En la siguiente revisión se muestran tres aspectos fundamentales del cartílago articular. En primer lugar, se hace hincapié en su morfofisiología. En segundo lugar, se pone énfasis en las principales lesiones y patologías que afectan a dicho tejido. Por último, se resaltan tratamientos para las lesiones del cartílago articular, haciendo hincapié en el uso de los campos eléctricos como una herramienta en la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa para aumentar la viabilidad celular y estimular la proliferación y síntesis de las principales moléculas de la MEC del cartílago, como el colágeno de tipo II y el agregano.

Desarrollo embriológico del cartílago

El cartílago es un tejido conjuntivo avascular que, dependiendo de la composición de la MEC y su ubicación en el cuerpo humano, se clasifica como cartílago elástico, fibrocartilago y cartílago hialino. El cartílago elástico contiene haces de elastina dispersas en la MEC que le proporcionan rigidez y elasticidad al tejido. Este tejido se encuentra en el oído y en la epiglotis. El fibrocartilago contiene una MEC fibrosa rica en colágeno de tipo I y se encuentra entre los discos vertebrales y los meniscos^{21,22}.

El cartílago hialino surge de condensaciones de células mesenquimales durante el desarrollo embriológico en un proceso denominado condrogénesis^{23,24}. Este proceso se inicia con el reclutamiento de células mesenquimales al sitio donde posteriormente se originarán los elementos del esqueleto. Después de la migración, resultado de interacciones entre epitelio y mesénquima, se origina la condensación celular²⁵. Las células de estas condensaciones proliferan y se diferencian en condrocitos para formar un molde cartilaginoso mediante la secreción de una MEC rica en colágeno de tipo II y proteoglucanos (PG). El molde cartilaginoso sufre posteriormente un proceso de osificación para dar paso a

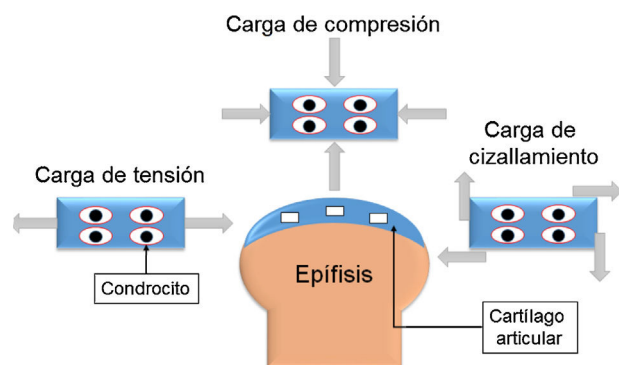


Figura 1 Esquema de las diferentes cargas mecánicas que soporta el cartílago articular. La carga de tensión ejerce fuerza hacia fuera y es paralela al objeto. La carga de compresión actúa de forma paralela hacia dentro del objeto y reduce el volumen del cuerpo. La fuerza de cizallamiento es tangencial al cuerpo donde actúa y deforma el cuerpo en varias direcciones.

la formación de huesos largos, excepto en los extremos donde persistirá como cartílago articular²⁶⁻²⁸. Las funciones principales del cartílago articular son proveer de un bajo coeficiente de fricción durante el movimiento entre los extremos óseos para soportar y distribuir las cargas mecánicas sobre toda la superficie de contacto.

La diferenciación de células mesenquimales a condrocitos durante la condrogénesis es regulada por la actividad de factores de transcripción que controla la expresión de las principales proteínas que componen la MEC del cartílago articular, como el SOX9, que se retienen una vez que se ha formado el cartílago articular²⁹. El proceso de condrogénesis está altamente regulado por interacciones celulares con la MEC y factores de crecimiento que inician o suprimen cascadas de señalización y factores de transcripción. Dentro de estos últimos se destaca el SOX9, factor de transcripción esencial para la diferenciación de condroprogenitores³⁰, que regula la expresión del colágeno de los tipos II, IX y XI, y agregano³¹.

Anatomía del cartílago articular

El cartílago articular está ubicado en las articulaciones sinoviales, en los extremos de los huesos que forman la articulación. El grosor del cartílago articular varía en función de su ubicación; por ejemplo, en las articulaciones interfalángicas, el grosor varía entre 1 y 2 mm, mientras que en la rodilla o cadera, que soportan mayor peso, es de 3 a 5 mm. Dada la función de amortiguación del cartílago articular, este está expuesto a diferentes cargas mecánicas, como compresión, tensión y cizallamiento (fig. 1). Algunas articulaciones, como la cadera o el tobillo, soportan cargas que varían de 1 a 4 MPa (megapascas). Sin embargo, articulaciones como la rodilla experimentan cargas de 5 a 10 MPa en la marcha normal y pueden incrementarse a 18 MPa cuando se realiza alguna actividad física^{32,33}.

Composición del cartílago articular

Para que el cartílago articular pueda soportar las diferentes cargas mecánicas, su estructura y composición es

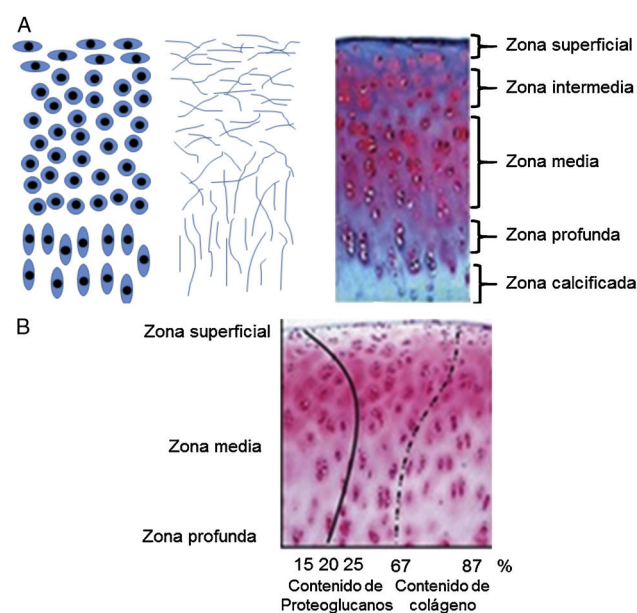


Figura 2 Esquemas de las zonas del cartílago articular³⁴. A) Morfología de los condrocitos en las diferentes capas del cartílago articular (izquierda). Organización de las fibras de colágeno dentro de la matriz extracelular (centro). Zonas del cartílago articular (derecha). B) Porcentajes de colágeno y proteoglicanos dentro del cartílago articular.

fundamental. Este es un tejido con una alta relación MEC-células. Los condrocitos son el único componente celular del tejido, representan aproximadamente el 1-5% del volumen total del cartílago. La morfología del condrocito varía de acuerdo con su ubicación dentro del cartílago, tipo de cartílago y edad del individuo (fig. 2A). De acuerdo con esto, pueden ser circulares, ovalados o aplanados. Aparte de ello, la MEC constituye más del 95% del volumen del cartílago articular. Esta contiene aproximadamente el 60-80% de agua, el 15% de colágenos totales, entre ellos los colágenos de los tipos II, VI, IX, X y XI, y, por último, el 9% de PG. Sin embargo, los porcentajes de colágeno y PG en el cartílago articular varían según la zona en que se encuentre dentro del tejido (fig. 2B).

El cartílago articular está organizado por zonas de acuerdo con la morfología celular y la orientación del colágeno de tipo II (fig. 2A)³⁴. Las zonas más distantes al hueso forman la zona superficial o tangencial, y forman la capa más delgada del tejido (aproximadamente de 50 a 100 μ m). Esta zona está compuesta por condrocitos de morfología aplanada y fibras de colágeno paralelas a la articulación. Además, las concentraciones de PG son bajas³⁵. A continuación, una región de transición establece la zona intermedia del cartílago articular. Esta zona presenta menor densidad celular de condrocitos con morfología ovalada. Seguida de la zona media, se encuentran condrocitos más circulares que forman pequeñas agrupaciones. Las células sintetizan activamente colágeno de tipo II, organizado de manera oblicua, y agregano. En la zona profunda, el colágeno de tipo II se encuentra de manera perpendicular a la articulación y los condrocitos de morfología circular se ordenan en columnas. Finalmente, en la zona calcificada se reagrupan condrocitos de morfología más alargada y aplanada que sintetizan

Tabla 1 Tipos de colágeno y su respectiva función^{33,58}

Tipo de colágeno	Función
Tipo II	Constituye la mayor parte del total del colágeno dentro del cartilago articular (aproximadamente el 80%) y es el encargado de proveer de una alta resistencia a la compresión cíclica
Tipo VI	Concentra la mayor parte alrededor de las células y ayuda a que los condrocitos se adhieran a la MEC. Compone aproximadamente el 5% del total de colágeno en el cartilago articular
Tipo IX	Facilita la interacción entre las fibrillas de colágeno con los PG dentro la MEC. Compone aproximadamente el 15% del total de colágeno en el cartilago articular
Tipo X	Organiza las fibrillas de colágeno en una red hexagonal tridimensional en la zona calcificada del cartilago articular (fig. 2A) y compone aproximadamente el 5% del total de colágeno en el cartilago articular
Tipo XI	Regula el tamaño de las fibrillas que forman la cesta pericelular del condrocito. Además, permite la producción de colágeno de tipo II. Compone aproximadamente el 15% del total de colágeno en el cartilago articular

MEC, matriz extracelular; PG, proteoglicanos.

colágeno de tipo X con el objeto de formar fibrocartilago y proveer de amortiguación entre el hueso subcondral y el cartilago articular.

Componentes moleculares del cartilago articular

Fibras de colágeno

El principal componente de la MEC del cartilago articular es el colágeno de tipo II. Esta es una proteína fibrilar sintetizada como un monómero, ensamblado en un trímero y procesada extracelularmente para eliminar los extremos amino y carboxilo-terminal³⁶. Estas fibras de colágeno se alinean de acuerdo con la dirección de la carga soportada por el cartilago y le proporcionan mayor rigidez. Además, en el cartilago articular se encuentran otros cinco tipos de colágenos (tabla 1).

Proteoglicanos (PG)

Los PG son hidratos de carbono complejos que componen la MEC del tejido cartilaginoso y le proporcionan al tejido soporte y tridimensionalidad (fig. 2B)³⁷. Estas moléculas, de gran peso molecular, retienen agua y mantienen la distancia entre las células. Además, le brindan al tejido una capacidad de resistencia osmótica y le proporcionan propiedades de compresibilidad. Adicionalmente, los PG están unidos a la membrana celular de los condrocitos, pueden actuar como

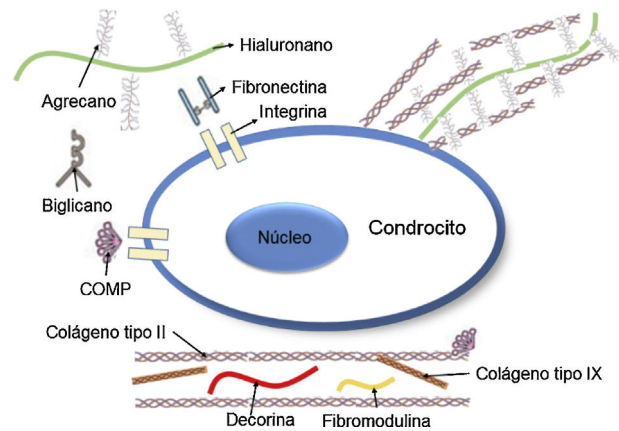


Figura 3 Representación esquemática de los proteoglicanos y las fibras de colágeno dentro del cartilago articular, dominios globulares (G1, G2 y G3) y GAGs³⁷.

moduladores de señal en procesos de comunicación entre la célula y su entorno, y en ciertos casos, promueven la adhesión celular.

Los PG están compuestos por una cadena central proteica a la cual se unen de manera perpendicular dímeros repetidos de hidratos de carbono, por lo general altamente sulfatados denominados glucosaminoglucanos (GAG)³⁸. El principal PG del cartilago hialino es el agrecano, compuesto por una proteína central de 210 a 250 kDa con tres dominios globulares: dos en el amino terminal (G1 y G2) y un tercer dominio en el carboxilo-terminal (G3). A este tercer dominio lo separa una región de GAG compuesta por queratán-sulfato (KS) seguido de otra región de condroitin-sulfato (CS; fig. 3)^{39,40}. La función de los dominios globulares es proporcionar agregación, sitios de unión al hialuronano, adhesión celular y aportar a los procesos de apoptosis de los condrocitos.

El agrecano interactúa con otros constituyentes de la MEC, como el colágeno de tipo II, e interconecta la MEC con los constituyentes de la superficie celular. Otros PG de menor peso molecular, como la decorina y la fibromodulina, se unen con el colágeno de tipo II y tienen un rol importante en la determinación de las propiedades físicas de las fibras de colágeno⁴¹.

Glucoproteínas

Aunque en menor proporción que el colágeno de tipo II y el agrecano, el cartilago hialino también posee glucoproteínas

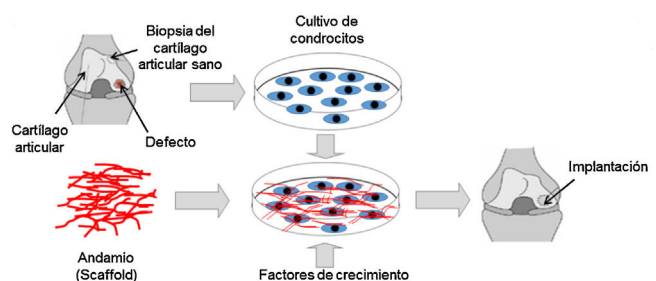


Figura 4 Proceso llevado a cabo mediante aplicaciones de ingeniería de tejidos para la generación o regeneración del cartilago articular.

de diversas especies y funciones. Por ejemplo, la proteína oligomérica del cartílago (COMP) es una glucoproteína no colagenosa que se encuentra en el cartílago hialino y está localizada en la MEC alrededor de los condrocitos, que ayuda al crecimiento, proliferación y fijación de las células en su entorno^{42,43}. Igualmente, la fibronectina está localizada a nivel pericelular y le permite al condrocito adherirse a la MEC y actuar con otras moléculas, como el colágeno de tipo II⁴⁴. La tromboespondina, otra glucoproteína no colagenosa, tiene varias funciones; entre ellas, ayudar a la adhesión, migración y proliferación celular.

Lesiones y patologías que afectan al cartílago articular

A lo largo de la vida, el cartílago articular está condicionado por un desgaste interno debido a las cargas mecánicas externas soportadas por el tejido y este desgaste genera alteraciones morfológicas y funcionales. Sin embargo, existen lesiones y algunas patologías que pueden ocurrir con anticipación debido a factores genéticos, de crecimiento, metabólicos y traumáticos⁴⁵.

Hay tres tipos de lesiones que afectan al cartílago. En primer lugar, se encuentran las lesiones que alteran y deterioran la MEC del tejido. Sin embargo, los condrocitos viables restantes aumentan su actividad sintética y reparan las zonas afectadas. En segundo lugar, están las alteraciones en el espesor del cartílago que generan fisuras en la superficie del cartílago. Por último, están las lesiones que afectan a todo el espesor del cartílago hasta penetrar en el hueso subcondral. La reparación del daño se lleva a cabo por parte de células progenitoras que migran desde la médula ósea hasta el tejido alterado y lo reemplazan con cartílago hialino y fibrocartílago.

La patología degenerativa del cartílago articular, con mayor incidencia, que afecta tanto a los condrocitos como a la MEC es la OA⁴⁶⁻⁴⁹. Estudios realizados han encontrado que la OA afecta tanto a hombres como a mujeres mayores de 60 años y se especula que en el año 2020 será la cuarta causa de discapacidad a nivel mundial⁵⁰. El desarrollo de la OA involucra a múltiples factores, entre los cuales se encuentran daño mecánico de la articulación, inflamación y predisposición genética⁵¹. La OA se manifiesta con grandes cambios morfológicos, bioquímicos, moleculares y biomecánicos, resultado del desequilibrio entre síntesis y degradación de los componentes de la MEC del cartílago. Como consecuencia, se presenta fibrilación de la superficie del cartílago, alteración en las proteínas primarias, como el colágeno y los PG, que disminuyen la resistencia a la tracción, rigidez y espesor del cartílago articular, remodelación del hueso subcondral e inflamación crónica de la membrana sinovial^{52,53}.

Otras patologías, como la artropatía neurogénica, espondiloartritis y osteoartritis afectan al cartílago articular y causan dolor, inflamación, dificultades de movimiento, fragmentación y fractura de las articulaciones⁵⁴. Debido a las patologías que afectan a la morfología, el nivel molecular y biomecánico del cartílago articular, existe la necesidad de realizar tratamientos apropiados o encontrar alternativas fisioterapéuticas para evitar daños morfológicos y funcionales en el tejido cartilaginoso.

Tratamientos de las lesiones del cartílago articular

La fisioterapia se ha utilizado como una alternativa no invasiva para tratar lesiones en las articulaciones y se basa en el uso de diferentes estímulos físicos sobre el tejido afectado. Dentro de estos se incluyen: la termoterapia (aplicación de calor local), la ecografía (estimulación con ondas de alta frecuencia), la magnetoterapia (aplicación de campos magnéticos estáticos) y la electroterapia mediante estimulación eléctrica transcutánea nerviosa o TENS⁵⁵.

La electroterapia ha tenido resultados importantes para la OA en rodilla. Farr et al. reportaron el uso de un estimulador eléctrico transcutáneo para evaluar el efecto de los campos eléctricos en 288 pacientes con OA de rodilla. Los pacientes que usaron el dispositivo más de 750 horas (73% de la población) presentaron mejoras y disminuyeron el uso de fármacos antiinflamatorios el 45,3%. Además, el uso del dispositivo prorrogó la posibilidad de una intervención quirúrgica en pacientes crónicos. Clínicamente, el tratamiento de OA en rodilla mediante un dispositivo generador de campos eléctricos durante 6 horas cada día mostró mejora de los síntomas de los pacientes y reducción del dolor en la articulación.

Aparte de ello, existen tratamientos quirúrgicos, como la estimulación de la médula ósea, que consisten en realizar microfracturas a través del cartílago articular hasta penetrar en el hueso subcondral, lo que permite que células mesenquimales migren hacia la superficie de la lesión y se diferencien a condrocitos para reparar la zona lesionada. La mosaicoplastia consiste en tomar pequeños cilindros de tejido sano de los bordes exteriores del cartílago e insertarlos en pequeñas perforaciones previamente realizadas en la zona afectada para que el tejido cartilaginoso se regenere. Un tratamiento similar son los injertos de tejido. Esta técnica consiste en tomar pequeñas cantidades de cartílago sano de otras partes del cuerpo y trasplantarlas al cartílago afectado. También se puede practicar la osteotomía, procedimiento quirúrgico en el cual se elimina parte del hueso en la superficie de la articulación para reducir la carga sobre esta. Por último está la implantación autóloga de condrocitos, técnica utilizada por la ingeniería de tejidos para regenerar o reemplazar un cartílago articular lesionado (fig. 4). Para llevar a cabo este tratamiento, se requiere del cultivo *ex vivo* de condrocitos sobre andamios (*scaffolds*) para proporcionar estructuras tridimensionales que imiten la MEC del tejido. Además, los andamios pueden contener factores de crecimiento para estimular la proliferación y expresión génica de señales asociadas con el tejido cartilaginoso. La construcción tisular se implanta posteriormente en la articulación afectada.

Los tratamientos mencionados hasta el momento son técnicas costosas e invasivas con efectos a corto y medio plazo. Dichos tratamientos afectan a varios tejidos sanos y, en la mayoría de los casos, las zonas afectadas son reemplazadas por tejido fibrocartilaginoso, el cual no tiene las mismas propiedades morfofisiológicas del cartílago articular. Esto representa una limitación ya que el tejido no va a responder de manera adecuada a estímulos mecánicos. Por tanto, se continúa en la búsqueda de opciones terapéuticas, donde la ingeniería de tejidos ha incursionado en el

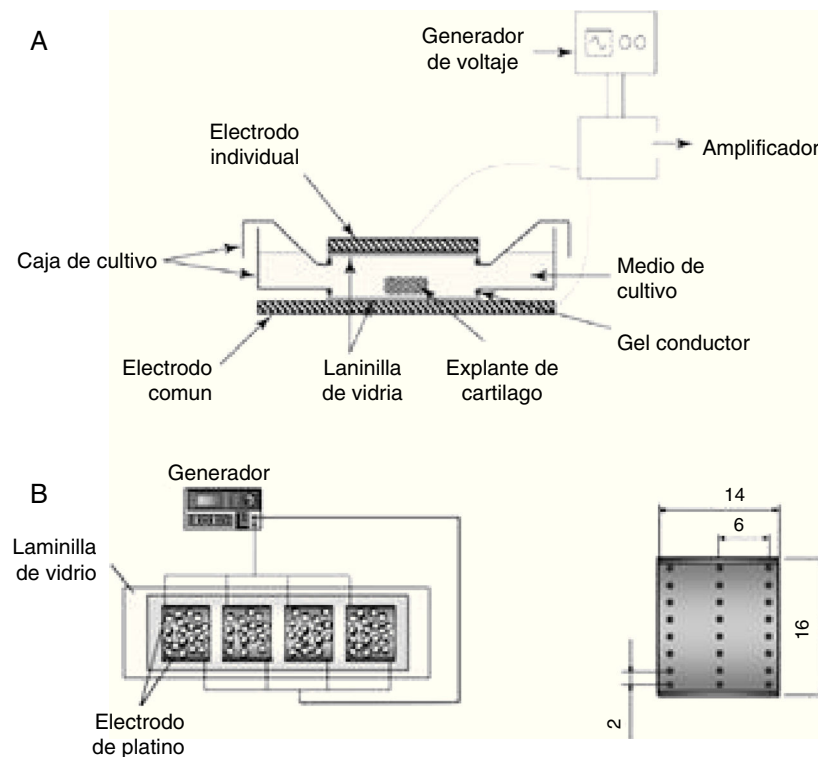


Figura 5 Dispositivos empleados para estimular condrocitos cultivados en monocapa. A) El sistema consta de un generador de señales que, conectado a un amplificador de voltaje, suministra la tensión adecuada para que dos electrodos, posicionados de forma horizontal sobre la caja de cultivo celular, generen un campo eléctrico y estimulen el cultivo celular¹⁷. B) El dispositivo empleado para estimular el cultivo celular está compuesto por un generador de señales que alimenta dos láminas de platino, colocadas de forma vertical sobre el cultivo celular. Adicionalmente, el electrodo contiene agujeros que permiten medir el campo eléctrico en diferentes puntos mientras el cultivo celular está siendo estimulado¹⁸.

diseño y construcción de dispositivos, como generadores de campos eléctricos, con fines terapéuticos para aumentar la viabilidad y estimular la proliferación y expresión génica de los condrocitos.

Campos eléctricos como alternativa terapéutica

Los campos eléctricos son generados en un espacio definido por partículas cargadas eléctricamente. El campo eléctrico genera fuerzas puntuales, matemáticamente representadas como vectores, que alteran las partículas posicionadas en el centro del campo eléctrico. Como consecuencia, las partículas experimentan un movimiento aleatorio con distribución uniforme en el espacio⁵⁶.

La estimulación eléctrica en la regeneración del cartílago articular ha sido usada en sistemas *in situ*, *in vitro* e *in vivo*. En el primer caso, en 1974 Backer et al. realizaron lesiones *in situ* en el cartílago articular del cóndilo femoral de un conejo con el objetivo de colocar un dispositivo electroquímico directamente en la lesión. Los resultados mostraron que el uso del dispositivo aumentó en el 71% la producción de cartílago hialino comparado con los controles que demostraron la síntesis de fibrocartílago.

De acuerdo con los estudios desarrollados por varios investigadores desde los años setenta del siglo pasado hasta

la fecha para estimular la síntesis y expresión de moléculas asociadas con cartílago articular y tratar las patologías asociadas con el tejido cartilaginoso, se ha puesto de manifiesto que los campos eléctricos alteran la actividad celular de los condrocitos y estimulan la proliferación e incrementan las principales moléculas asociadas con la MEC, como el colágeno de tipo II y el agregano. Con el objetivo de potenciar dichos efectos, se han evaluado a nivel *in vitro* diferentes dispositivos (fig. 5) y distintas intensidades de campo eléctrico (tabla 2). Según Balint et al., los dispositivos mostrados (fig. 5) son diseños que distribuyen homogéneamente el campo eléctrico sobre la caja de cultivo celular y estimulan de manera equitativa cada una de las células cultivadas. Además, disminuye la posibilidad de contaminación ya que los electrodos no están en contacto directo con el material biológico. Sin embargo, pueden existir limitaciones al generar altas tensiones (p. ej., 100 V) entre los electrodos^{57,58}.

Hasta el momento, no existe consenso en la bibliografía que establezca el valor óptimo de tensión para generar el campo eléctrico y del tiempo de estimulación al cultivo celular. Por el contrario, existe un equivalente en cuanto al material de los electrodos y la frecuencia (tabla 2).

El uso de campos eléctricos ha mostrado ser una herramienta fundamental para tratar patologías degenerativas asociadas con el cartílago articular, donde es necesario obtener condrocitos apropiadamente definidos y en óptimas condiciones. Se espera que la investigación en los campos

Tabla 2 Cuadro comparativo de la aplicación de campos eléctricos sobre condrocitos cultivados en monocapa

Resultados	Despolarización de la membrana celular que permite que el condrocito controle el proceso de proliferación. Además, estimulación de la síntesis de ADN	Incremento en la proliferación y síntesis de GAGs	Incremento significativo en proliferación celular y los niveles de AMPc a tensiones de 500, 750 y 1.000 V	Con un tiempo de estimulación de 0,04 h (2,5 minutos) se aumentó el 142% la producción de AMPc, mientras que con un tiempo de 0,16 h (10 minutos) la producción de AMPc fue el 395,5%	La proliferación celular aumentó en el 47%	Aumento de ocho veces más en la expresión de agregano, mientras que la expresión de colágeno de tipo II aumentó cinco veces	Incremento del 26% en la síntesis de PG y el 14% en la síntesis de colágeno	Un incremento de PG de 1,8 veces y de colágeno de tipo II de 1,7 veces comparado con el control	Sin alterar la morfología de los condrocitos, se aumentó la proliferación celular y síntesis de moléculas de la MEC
Tiempo de estimulación (h)	0,5-2-4-6	24	48	0,04-0,16	48	2,5-6,5-24	1 encendido-5 apagado	1 encendido-5 apagado	48
Campo eléctrico (mV/cm)	-	-	0.3-3-7.5-15-20-30-45	20	7-20-50-126	20	20	20	50-100-250-500
Frecuencia (kHz)	0.005	60	60	60	60	60	60	60	0.001
Tensión (V)	1166	10-100-250-1.000	10-100-250-500-750-1.000-1500	500	---	44.81	44.81	44.81	---
Material de los electrodos	---	Acero inoxidable	Acero inoxidable	Acero inoxidable	Acero inoxidable	Acero inoxidable	Acero inoxidable	Acero inoxidable	Platino
Fuente de aislamiento celular	Epífisis de la tibia de embrión de pollo	Rodilla de bovino	Articulación costochondral de bovino	Epífisis de metacarpo de un bovino	Articulación costochondral de bovino	Epífisis metacarpofalángica de un bovino	Rodilla de bovino	Rodilla de ser humano	Rodilla de cerdo
Autor	Rodan et al., 1978	Brighton et al., 1984	Armstrong et al., 1988	Brighton et al., 1988	Brighton et al., 1989	Wang et al., 2004	Brighton et al., 2006	Brighton et al., 2008	Nakasuji et al., 2009

ADN, ácido desoxirribonucleico; AMPc, adenosín-monofosfato cíclico; MEC, matriz extracelular; PG, proteoglicanos.

eléctricos contribuya a la mejora de patologías como la OA, como una herramienta fisioterapéutica. También se espera que en la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa se puedan utilizar estos tratamientos con expansión de condrocitos *ex vivo*, con fines terapéuticos como estrategia para aumentar la producción de MEC.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *Br Med Bull*. 2008;87:77-95.
- Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM, Rice HE, Awad H, Guilak F. Chondrogenic potential of adipose tissue-derived stromal cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290:763-9.
- Mueller MB, Tuan RS. Anabolic/Catabolic balance in pathogenesis of osteoarthritis: identifying molecular targets. *PM & R*. 2011;3 6 Suppl 1:S3-11.
- Salud CD. Guía de referencia de atención en medicina general: Osteoartritis. Manual de Calidad. 2012;1:1-18.
- Farr J, Mont MA, Garland D, Caldwell JR, Zizic TM. Pulsed electrical stimulation in patients with osteoarthritis of the knee: follow up in 288 patients who had failed non-operative therapy. *Surg Technol Int*. 2006;15:227-33.
- Kuettner KE, Pauli BU, Gall G, Memoli VA, Schenk RK. Synthesis of cartilage matrix by mammalian chondrocytes in vitro. I. Isolation, culture characteristics, and morphology. *J Cell Biol*. 1982;93:743-50.
- Meyer U. The history of tissue engineering and regenerative medicine in perspective. En: Meyer U, Handschel J, Wiesmann HP, et al., editores. *Fundamentals of tissue engineering and regenerative medicine*. Berlin-Heidelberg: Springer; 2009. p. 5-12.
- Nerem RM. The challenge of imitating nature. En: Lanza R, Langer R, Vacanti J, editores. *Principles of tissue engineering*. Third Edition Burlington: Academic Press; 2007. p. 7-14.
- Temenoff JS, Mikos AG. Review: tissue engineering for regeneration of articular cartilage. *Biomaterials*. 2000;21:431-40.
- Yen YM, Cascio B, O'Brien L, Stalzer S, Millett PJ, Steadman JR. Treatment of osteoarthritis of the knee with microfracture and rehabilitation. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:200-5.
- Armstrong PF, Brighton CT, Star AM. Capacitively coupled electrical stimulation of bovine growth plate chondrocytes grown in pellet form. *J Orthop Res*. 1988;6:265-71.
- Baker B, Spadaro J, Marino A, Becker RO. Electrical stimulation of articular cartilage regeneration. *Ann N Y Acad Sci*. 1974;238:491-9.
- Brighton CT, Jensen L, Pollack SR, Tolin BS, Clark CC. Proliferative and synthetic response of bovine growth plate chondrocytes to various capacitively coupled electrical fields. *J Orthop Res*. 1989;7:759-65.
- Brighton CT, Townsend PF. Increased cAMP production after short-term capacitively coupled stimulation in bovine growth plate chondrocytes. *J Orthop Res*. 1988;6:552-8.
- Brighton CT, Unger AS, Stambough JL. In vitro growth of bovine articular cartilage chondrocytes in various capacitively coupled electrical fields. *J Orthop Res*. 1984;2:15-22.
- Brighton CT, Wang W, Clark CC. Up-regulation of matrix in bovine articular cartilage explants by electric fields. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;342:556-61.
- Brighton CT, Wang W, Clark CC. The effect of electrical fields on gene and protein expression in human osteoarthritic cartilage explants. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90:833-48.
- Nakasuji S, Morita Y, Tanaka K, Tanaka T, Nakamachi E. Effect of pulse electric field stimulation on chondrocytes. *Asian Pacific Conference for Materials and Mechanics*. 2009.
- Rodan GA, Bourret LA, Norton LA. DNA synthesis in cartilage cells is stimulated by oscillating electric fields. *Science*. 1978;199:690-2.
- Wang W, Wang Z, Zhang G, Clark CC, Brighton CT. Up-regulation of chondrocyte matrix genes and products by electric fields. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 427 Suppl:S163-73.
- Cowin SC, Doty SB. *Tissue Mechanics*. New York: Springer; 2007.
- Liebman J, Goldberg RL. Chondrocyte culture and assay. *Curr Protoc Pharmacol*. 2001. Chapter 12: Unit 12.
- Coburn JM, Gibson M, Monagle S, Patterson Z, Elisseeff JH. Bioinspired nanofibers support chondrogenesis for articular cartilage repair. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:10012-7.
- Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009;25:629-48.
- Hall BK, Miyake T. All for one and one for all: condensations and the initiation of skeletal development. *Bioessays*. 2000;22:138-47.
- Bobick BE, Kulyk WM. Regulation of cartilage formation and maturation by mitogen-activated protein kinase signaling. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008;84:131-54.
- Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*. 2003;423:332-6.
- Cole BJ, Malek MM. Articular cartilage lesions: A practical guide to assessment and treatment. New York: Springer; 2004.
- Ballock RT, O'Keefe RJ. The biology of the growth plate. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A:715-26.
- Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Developmental cell*. 2002;2:389-406.
- Davies SR, Sakano S, Zhu Y, Sandell LJ. Distribution of the transcription factors Sox9, -2, and [delta]EF1 in adult murine articular and meniscal cartilage and growth plate. *J Histochem Cytochem*. 2002;50:1059-65.
- Erggelet C, Mandelbaum BR, Mrosek EH, Scopp JM. Articular cartilage biology. Principles of cartilage repair. Heidelberg, Steinkopff, Berlin: Springer; 2008. p. 3-5.
- Quintero M, Monfort J, Mitrovic DR. Osteoartritis: biología, fisiopatología, clínica y tratamiento. Madrid: Médica Panamericana; 2009.
- Athanasiou KA, Darling EM, Hu JC. Articular cartilage tissue engineering. *Synthesis Lectures on Tissue Engineering*. 2009;1:1-182.
- Álvarez LA, Casanova MC, García LY. Fisiopatología, clasificación y diagnóstico de la osteoartritis de rodilla. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*. 2004;18:41-6.

36. Sandell LJ, Morris N, Robbins JR, Goldring MB. Alternatively spliced type II procollagen mRNAs define distinct populations of cells during vertebral development: differential expression of the amino-propeptide. *J Cell Biol.* 1991;114:1307–19.
37. Chen FH, Rousche KT, Tuan RS. Technology Insight: adult stem cells in cartilage regeneration and tissue engineering. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:373–82.
38. Sandell LJ, Nalin AM, Reife RA. Alternative splice form of type II procollagen mRNA (IIA) is predominant in skeletal precursors and non-cartilaginous tissues during early mouse development. *Dev Dyn.* 1994;199:129–40.
39. Schwartz N. Biosynthesis and regulation of expression of proteoglycans. *F Front Biosci.* 2000;5:D649–55.
40. Dudhia J. Aggrecan, aging and assembly in articular cartilage. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:2241–56.
41. Hedbom E, Antonsson P, Hjerpe A, Aeschlimann D, Paulsson M, Rosa-Pimentel E, et al. Cartilage matrix proteins, An acidic oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage. *J Biol Chem.* 1992;267:6132–6.
42. DiCesare PE, Mörgelin M, Mann K, Paulsson M. Cartilage oligomeric matrix protein and thrombospondin 1, Purification from articular cartilage, electron microscopic structure, and chondrocyte binding. *Eur J Biochem.* 1994;223:927–37.
43. Eleswarapu SV, Leipzig ND, Athanasiou KA. Gene expression of single articular chondrocytes. *Cell Tissue Res.* 2007;327:43–54.
44. Poole CA. Articular cartilage chondrons: form, function and failure. *J Anat.* 1997;191:1–13 (Pt 1).
45. Ross MH, Pawlina W. *Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular.* Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.
46. Aroen A, Loken S, Heir S, Ekeland A, Granlund OG, Engebretsen L. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med.* 2004;32:211–5.
47. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy.* 1997;13:456–60.
48. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58:15–25.
49. Rojas DC, Bejarano BM. Los usuarios con osteoartrosis de rodilla, UNISALUD, Colombia: una mirada desde la epidemiología crítica. *Medicina Social.* 2010;5:203–14.
50. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81:646–56.
51. Seed SM, Dunican KC, Lynch AM. Osteoarthritis: a review of treatment options. *Geriatrics.* 2009;64:20–9.
52. Moskowitz R, Altman R, Buckwalter JA, Goldberg VM, Hochberg MC. *Osteoarthritis: Diagnosis and medical-surgical management.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007.
53. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:351–84.
54. Nesic D, Whiteside R, Brittberg M, Wendt D, Martin I, Mainil-Varlet P. Cartilage tissue engineering for degenerative joint disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58:300–22.
55. Sánchez Blanco I. *Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física.* Madrid: Médica Panamericana; 2006.
56. Tipler PA, Mosca G. *Física para la ciencia y la tecnología: Electricidad y Magnetismo.* Barcelona: Reverté; 2007.
57. Balint R, Cassidy NJ, Cartmell SH. Electrical stimulation: a novel tool for tissue engineering. *Tissue engineering Part B, Reviews.* 2013;19:48–57.
58. Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res.* 2002;4:30–5.