

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 305**

51 Int. Cl.:  
**A61N 7/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98909994 .0**

96 Fecha de presentación: **06.02.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **0977534**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2000**

54 Título: **Kit para estimular el crecimiento del cartílago**

30 Prioridad:  
**06.02.1997 US 37367 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.07.2012**

73 Titular/es:  
**EXOGEN, INC.  
P.O. BOX 6860, 10 CONSTITUTION AVENUE  
PISCATAWAY, NJ 08855, US**

72 Inventor/es:  
**RYABY, Jack;  
TALISH, Roger J.;  
ROSE, Emery y  
URGOVITCH, Kenneth, Sr.**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 385 305 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Kit para estimular el crecimiento del cartílago.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a métodos y aparatos para tratar lesiones terapéuticamente, utilizando ultrasonido. Más particularmente, la presente invención se refiere a métodos y aparatos que utilizan un montaje de transductores ultrasónicos de construcción ergonómica, configurado para cooperar con un módulo posicionador, para ubicarlo cerca de una lesión y/o un defecto cartilagosos y/u osteocartilagosos, con el propósito de estimular el crecimiento del cartílago.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Es conocido el uso de ultrasonido para tratar terapéuticamente y evaluar las lesiones óseas. Se ha determinado que la colisión de pulsos ultrasónicos que tengan los parámetros apropiados —por ejemplo, frecuencia, repetición de pulsos y amplitud— durante períodos adecuados y en una ubicación externa apropiada, adyacente a una lesión ósea, acelera la cicatrización natural, por ejemplo, de las roturas y las fracturas óseas.

- 15 El documento de patente de los EE. UU. con el número 4.530.360 otorgado a Duarte, describe una técnica terapéutica básica, no invasiva, y un aparato para aplicar pulsos ultrasónicos desde una superficie operativa colocada sobre la piel, en un lugar adyacente a una lesión ósea. Para aplicar los pulsos de ultrasonido durante el tratamiento, el operador debe sujetar manualmente el aplicador en su lugar, hasta completar el tratamiento.

- 20 La patente de Duarte, así como también, el documento de patente de los EE. UU. con el número 5.520.612 otorgado a Winder y colaboradores, describe intervalos de señales de RF para crear el ultrasonido, niveles de densidad de potencia de ultrasonido, intervalos de duración para cada pulso ultrasónico e intervalos de frecuencias de pulsos ultrasónicos.

- 25 El documento de patente de los EE. UU. con el número 5.003.965 otorgado a Talish y colaboradores se refiere a un sistema de tratamiento ultrasónico para el cuerpo, que tiene una unidad aplicadora para el cuerpo conectada a una unidad de control remoto, mediante líneas de fibras ópticas recubiertas. La señal que controla la duración de los pulsos ultrasónicos y la frecuencia de repetición de los pulsos se generan de manera separada de la unidad aplicadora para el cuerpo. Talish y colaboradores también describen un montaje para conectar la unidad aplicadora para el cuerpo a un paciente, de manera que la superficie operativa quede adyacente al lugar de la piel.

- 30 El documento de patente de los EE. UU. 5.556.372 describe un kit adecuado para estimular el crecimiento del cartílago, el cual comprende un módulo del cabezal terapéutico con un transductor ultrasónico, un accesorio que el paciente puede ponerse adyacente a la lesión y que puede configurarse para alojar al menos una porción del módulo del cabezal terapéutico con un transductor ultrasónico, un generador de señales ultrasónicas y una unidad operativa principal.

- 35 Si bien los sistemas descritos en estas patentes se refieren a métodos terapéuticos y a un aparato para el tratamiento ultrasónico de lesiones y defectos en tejidos duros y blandos, existe la necesidad de encontrar transductores y generadores de señales configurados para el tratamiento de las lesiones y/o defectos cartilagosos y/u osteocartilagosos. Además, es necesario hallar un aparato que optimice el tratamiento de las lesiones y/o de los defectos cartilagosos y/u osteocartilagosos.

- 40 Una lesión y/o un defecto cartilagosos y/u osteocartilagosos, por lo general, implican un daño causado al cartílago que recubre las articulaciones óseas (cartílago articular), tales como los huesos de la rodilla, del codo, del hombro y del tobillo. Las lesiones osteocartilagosas u osteocondrales se pueden tratar mediante la perforación condral y/o osteocondral, causando el flujo de sangre en el lugar. El objetivo de la perforación condral es el de estimular la regeneración del cartílago, como parte del proceso de cicatrización. Sin embargo, la membrana no hialina o fibrocartílago resultante producido es biomecánicamente inferior al cartílago articular, no tiene un contenido de proteoglicanos comparable y puede consistir básicamente en una capa delgada y desorganizada de colágeno.
- 45 Por otro lado, se ha observado que, por lo general, con el correr del tiempo, se produce la degeneración del nuevo tejido, lo cual hace necesario un tratamiento quirúrgico reconstructivo adicional.

- Otros métodos de tratamiento incluyen: trasplantar cartílago sin carga de peso en la lesión y/o lugar defectuoso; inducir una fractura en el lugar donde se encuentra la lesión y/o defecto; colocar una matriz de fibra de carbono para inducir la formación del cartílago y realizar un implante autólogo de condrocitos (ACI, *autologous chondrocyte implantation*). El ACI implica retirar condrocitos capaces de regenerar cartílago del tipo hialino del organismo y cultivarlo durante varias semanas. Durante el proceso de cultivo, la cantidad de células aumenta aproximadamente 15 veces más respecto de la muestra de tejido original. Las células cultivadas luego se trasplantan a través de una artrotomía. Se toma un pequeño trozo de periostio, la piel que recubre el hueso de la tibia del paciente. El periostio luego se sutura sobre el defecto, para brindar una cubierta protectora a las células cultivadas. Las células cultivadas

se inyectan debajo del periosteo en el defecto, donde siguen multiplicándose y producen un tejido reparador duradero. Sin embargo, el ACI aumenta el tiempo de cicatrización, porque los condrocitos tienen que cultivarse antes de ser trasplantados al paciente.

5 Por lo tanto, existe además la necesidad de hallar un método y un aparato para estimular la regeneración del cartílago que produce fibrocartílago, que sea biomecánicamente igual o mejor que el cartílago articular, que tenga un contenido comparable de proteoglicano y que consista en una capa gruesa y organizada de colágeno. Más aún, existe también la necesidad de encontrar un aparato que estimule la regeneración del cartílago y donde el cartílago regenerado no se degenera con el tiempo, demandando un tratamiento adicional o una cirugía reconstructiva. Además, hace falta también un aparato que estimule la regeneración del cartílago y que reduzca sensiblemente el tiempo de cicatrización.

### SUMARIO DE LA INVENCION

15 El aparato de tratamiento ultrasónico como el que se describe en la presente se emplea para tratar terapéuticamente lesiones y/o defectos cartilaginosos y/u osteocartilaginosos (osteocondrales) utilizando ultrasonido. El aparato incluye un módulo localizador ergonómico, configurado para instalar al menos un montaje de transductores ultrasónicos con un generador integral de señales, el cual provee señales de excitación a un transductor ultrasónico —uno como mínimo— dentro del montaje de transductores. El sistema de circuitos de control de la sincronización, así como también, el sistema de circuitos de monitorización para la adecuada conexión y operación del montaje de transductores, se encuentran alojados dentro una unidad operativa principal portátil, la cual puede estar equipada con una bolsa que el paciente se pone. Durante su funcionamiento, el módulo posicionador está ubicado contra una parte del cuerpo del paciente, de manera tal que al menos un transductor esté posicionado sobre el cartílago y/o la lesión y/o el defecto osteocartilaginoso. Luego, al menos un transductor es excitado durante un periodo predeterminado, para que mita ondas ultrasónicas contra el área de cartílago dañado, con el propósito de estimular la regeneración del nuevo cartílago articular.

25 Preferiblemente, la unidad operativa principal tiene: una fuente de alimentación interna para alimentar el sistema de circuitos del generador de señales; una pantalla conectada al sistema de circuitos del generador de señales para presentar los datos de secuencia del tratamiento; un teclado conectado al sistema de circuitos del generador de señales para permitir la operación del usuario y/o introducción de datos. El sistema de circuitos del generador de señales incluye un procesador, medios para generar una señal de control pulsada y un interruptor conectado al procesador para regular la señal de control pulsada. Puede haber una interfaz de comunicación conectada entre un puerto de comunicación y el procesador, para proporcionar un enlace de comunicación entre el generador de señales ultrasónicas y un ordenador externo o módem. Preferiblemente, la interfaz de comunicación es una interfaz de comunicación serial; no obstante ello, también se contempla una interfaz paralela. Se provee una alarma para indicar al usuario que el tiempo de tratamiento ha caducado. La alarma está conectada al procesador de manera tal que cuando el tratamiento ultrasónico se completa, el procesador activa la alarma y termina la generación de ultrasonido.

40 La presente invención, conforme se la define en la reivindicación ajunta 1, provee un kit para tratar por ultrasonido las lesiones y/o los defectos del cartílago y/u osteocartilaginosos. El kit incluye un montaje de transductores ultrasónicos, un módulo posicionador configurado para ser usado por un paciente y para recibir el montaje de transductores ultrasónicos, un generador de señales ultrasónicas integrado, situado en el montaje de transductores ultrasónicos, y una unidad operativa principal (MOU, *main operating unit*) o controlador, donde el módulo posicionador comprende un soporte posicionador, que incluye canales, cada uno de los cuales consta de una extensión allí montada para sujetar un montaje de transductores ultrasónicos.

45 La MOU tiene una fuente de alimentación interna, lo cual posibilita la movilidad para el paciente. La MOU contemplada para usar con la presente invención se describe en el documento de patente de los EE. UU. con el número 5.556.372 otorgada a Talish y colaboradores.

La MOU se conecta eléctricamente al menos a un transductor que se fija al módulo posicionador. La activación del generador de señales que corresponde a cada transductor excita al menos un transductor ultrasónico, para que emita ondas ultrasónicas al cartílago y/o a la lesión y/o al defecto osteocartilaginoso.

50 También se provee un método para tratar lesiones y/o defectos cartilaginosos y/u osteocartilaginosos con ultrasonido. Una vez que se determina la ubicación del de la lesión y/o del defecto cartilaginosos y/u osteocartilaginosos, se estimulan los procesos cicatrizantes naturales, propios del organismo adyacentes a la lesión. Esto puede lograrse mediante una perforación condral en el defecto, para formar una serie de canales destinados a estimular el flujo sanguíneo y a inducir la respuesta de cicatrización reconstructiva biológica del área subyacente, en el lugar donde se encuentra el cartílago. Otros métodos de estimular esta respuesta incluyen: perforar con láser, inducir una fractura, raspado, aplicar tratamientos químicos o bioquímicos, etc. Una vez que la respuesta de cicatrización se ha facilitado lo suficiente, se coloca un módulo posicionador, el cual contiene un montaje de transductores ultrasónicos que tienen al menos un transductor y un generador de señales adyacente a la parte

5 lesionada del organismo, de manera tal que al menos haya un transductor cerca de la lesión y/o del defecto cartilagosos y/u osteocartilagosos para el tratamiento de la lesión. El generador de señales luego se activa para excitar al único transductor como mínimo, a fin de que emita ondas ultrasónicas a la lesión y/o al defecto cartilagosos y/u osteocartilagosos. Las ondas ultrasónicas impactan sobre el lugar de la lesión para estimular y acelerar las propiedades de cicatrización biológica del organismo, a fin de regenerar el material cartilaginoso. El presente método también se puede usar en forma conjunta con el trasplante de condrocitos cultivados autólogos al lugar de la lesión para aumentar el tiempo de cicatrización.

10 En una forma de realización alternativa, se provee un módulo posicionador para fijar allí una pluralidad de transductores en una pluralidad de configuraciones. El módulo posicionador luego se fija al lugar donde se encuentra la lesión y/o el defecto cartilaginoso y/u osteocartilaginoso, por ejemplo, en el tobillo o en la muñeca, para estimular la regeneración del cartílago. Además, la presente invención también provee una realización que tiene un módulo posicionador que contiene una estructura de enclavamiento para inmovilizar los huesos que se articulan en una posición en particular. Esta realización evita que el paciente mueva sus extremidades, por ejemplo, que mueva el fémur con respecto a la tibia, durante el tratamiento.

### 15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

A continuación se describen las realizaciones preferidas de la invención, con referencia a los dibujos, que se explican de la siguiente manera:

20 La figura 1 es una vista en perspectiva de un paciente, que lleva puesto un aparato de tratamiento ultrasónico portátil de una primera realización, de acuerdo con la presente invención, el cual tiene una unidad operativa principal o controlador y un módulo posicionador.

La figura 2A es una vista desarrollada del módulo posicionador del aparato de tratamiento ultrasónico portátil, ilustrado en la figura 1.

La figura 2B es una vista posterior e inferior del módulo posicionador del aparato de tratamiento ultrasónico portátil, que se ilustra mediante la figura 1.

25 La figura 3 es una vista en corte transversal que ilustra el montaje de transductores que emiten ondas ultrasónicas hacia el cartílago articular dentro de la rodilla, donde se coloca un gel conductor ultrasónico entre el montaje de transductores y la rodilla del paciente.

La figura 4 es un diagrama de bloques de una realización del sistema de circuitos para el montaje de transductores ultrasónicos.

30 La figura 4A es un diagrama de bloques de una realización alternativa del sistema de circuitos para el montaje de transductores ultrasónicos.

La figura 5 es una vista en perspectiva de una segunda realización del aparato de tratamiento ultrasónico portátil, que ilustra una unidad operativa principal o controlador y un módulo posicionador para tratar lesiones osteocartilagosas dentro de la región del codo.

35 La figura 6 es una vista en perspectiva de una tercera realización del aparato de tratamiento ultrasónico portátil, que ilustra una unidad operativa principal o controlador y un módulo posicionador para tratar lesiones osteocartilagosas dentro de la región del hombro.

La figura 7 es una vista en perspectiva de una configuración que no está de acuerdo con la invención, del aparato de tratamiento ultrasónico, que ilustra una unidad operativa principal o controlador y un módulo posicionador.

40 La figura 8 es una vista en perspectiva del aparato de tratamiento ultrasónico portátil que se ilustra mediante la figura 7 montado en el tobillo de un paciente.

La figura 9 es una vista en perspectiva de una quinta realización del aparato de tratamiento ultrasónico portátil, que ilustra una unidad operativa principal o controlador y un módulo posicionador para tratar lesiones osteocartilagosas dentro de la región de la rodilla.

45 La figura 10A es una vista desarrollada del aparato de tratamiento ultrasónico portátil, que se ilustra mediante la figura 9.

La figura 10B es una vista en perspectiva de una pieza de sostén del aparato de tratamiento ultrasónico portátil que se ilustra mediante la figura 9.

50 La figura 11 es un cuadro de flujo que ilustra las etapas requeridas para estimular una respuesta de cicatrización en el lugar de una lesión osteocartilaginosas de acuerdo con la presente invención.

La figura 12A es una vista en perspectiva que muestra la perforación de canales dentro de las paredes articulares del fémur y la tibia.

La figura 12B es una vista en corte transversal que muestra las ondas ultrasónicas "rebotando" de los canales dentro de las paredes articulares del fémur y la tibia.

- 5 Y las figuras 13A-19D son fotografías que ilustran el aspecto posoperatorio de los defectos cartilagosos y/u osteocartilagosos de la región del surco patelar de los conejos, de acuerdo con un estudio llevado a cabo para demostrar que la terapia diaria con ultrasonido aceleró la cicatrización de los defectos cartilagosos y/u osteocartilagosos ya a las cuatro semanas, tanto en el análisis histológico como en el estudio macroscópico.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

- 10 El aparato de tratamiento ultrasónico se emplea para la utilización no invasiva quirúrgicamente de energía acústica de ultraalta frecuencia, en el tratamiento de lesiones y/o defectos cartilagosos y/u osteocartilagosos. Pese a que esta descripción detallada analiza el tratamiento de lesiones y/o defectos cartilagosos y/u osteocartilagosos causados por una lesión, el aparato de tratamiento por ultrasonido se puede usar para tratar los defectos osteocartilagosos causados por otros medios, tales como la medicación, una infección o los procesos metabólicos.
- 15 El aparato incluye el módulo localizador ergonómico, que tiene una correa u otro medio de sujeción para fijarlo adyacente a una parte lesionada del cuerpo del paciente. Al menos un montaje de transductores ultrasónicos se coloca o incrusta dentro del módulo posicionador y se ubica debidamente en la proximidad del cartilago y/o de la lesión y/o del defecto osteocartilaginoso. Es posible proveer diferentes tipos de transductores ultrasónicos y señales, tales como los que se describen e ilustran esquemáticamente en el documento de patente de los EE. UU. con el
- 20 número 5.520.612 concedida a Winder y colaboradores. Particularmente, los transductores y disposiciones ilustrados esquemáticamente en las figuras 7-11 de la patente, donde al menos un transductor se usa para proveer energía acústica al lugar de la lesión. El aparato también puede utilizar una unidad operativa principal (MOU, *main operating unit*) portátil, de construcción ergonómica, que el paciente se pone y que controla las señales enviadas a los transductores ultrasónicos. La MOU que se emplea es preferiblemente la que se describe en la patente de los
- 25 EE. UU. con el número 5.556.372 otorgada a Talish y colaboradores.

Volviendo a las figuras, en particular a la figura 1, se muestra una realización del aparato de tratamiento ultrasónico portátil 10 de la presente invención. El aparato de tratamiento ultrasónico 10 incluye una MOU 12, un módulo posicionador 14 y los montajes de transductores ultrasónicos 16.

- 30 El módulo posicionador 14 comprende un soporte posicionador 20, el cual incluye al menos dos o tres canales 22, cada uno de los cuales tiene una extensión 24 montada en ellos. Cada extensión tiene un bolsillo del transductor 26, en un extremo, para sostener un montaje de transductores ultrasónicos 16. Se contempla que cada extensión 24 tenga varios intervalos de movimientos, además del movimiento longitudinal, como por ejemplo, el movimiento articular transversal al movimiento longitudinal.

- 35 El módulo posicionador 14 incluye, también, una banda posicionadora 28 que coopera con una ranura 30 para fijar el soporte posicionador 20 en el paciente. La banda posicionadora 28 está configurada para fijar firmemente el módulo posicionador 14 en el paciente. Un material del tipo esponja 32, recubre preferiblemente la superficie interna del soporte posicionador 20 para brindar confort al paciente (figuras 2A y 2B). El soporte posicionador 20 puede construirse con plástico duro, el cual puede moldearse específicamente para una parte del cuerpo en particular del paciente.

- 40 Con referencia a las figuras 2A y 2B, las extensiones 24 están montadas en el soporte posicionador 20 por medio de los tornillos 33 y tornillos de mariposa 34. Los tornillos 33 pasan a través de las ranuras 35 y orificios 36, en las extensiones 24 y se enroscan con los tornillos de mariposa 34. Las extensiones 24 pueden desplazarse a diferentes posiciones para adaptarse a pacientes de todo tipo de contextura física, desenroscando los tornillos de mariposa 34 y deslizando los tornillos 33 por las ranuras 35 y enroscando los tornillos 33 a los tornillos de mariposa 34 en la
- 45 nueva posición.

- El montaje de transductores 16 puede incluir un sistema de circuitos, que se ilustra esquemáticamente en las figuras 4 y 4A y que se describen a continuación, para excitar allí al menos un transductor y se acopla a la MOU mediante el cable 37 y los alambres 39. Los alambres 39 se conectan al soporte posicionador 20. El cable 37 es, preferiblemente, un cable multiconductor capaz de transmitir señales ópticas o de RF de frecuencia relativamente
- 50 baja, así como también, señales digitales. El cable 37 puede incluir un cable coaxial u otros tipos de cable blindado adecuado. Alternativamente, el cable 37 puede incluir un cable de fibra óptica para transmitir señales ópticas. Las señales pueden transmitirse de manera continua o como una serie de pulsos.

- Durante el funcionamiento, el módulo posicionador 14 se ubica en el cuerpo del paciente y lo sujeta, tal como se muestra en la figura 3, de manera tal que cada montaje de transductores 16 quede tendido sobre la lesión y/o el defecto cartilagosos y/u osteocartilagosos. Puede utilizarse un anillo posicionador, como el que se describe en la
- 55

solicitud de patente de los Estados Unidos con el número 08/389.148 para determinar la ubicación del hueso lesionado, si el paciente desea colocar uno de los montajes de transductores sobre una lesión ósea, antes de ponerse el módulo posicionador 14. Una vez que se ha ubicado un módulo posicionador 14, el transductor que está dentro del montaje de transductores 16 se excita durante un periodo predeterminado. Se coloca un gel conductor de ultrasonido 38 entre el montaje de transductores 16 y la parte lesionada del cuerpo del paciente, para evitar la atenuación de las ondas ultrasónicas a medida que van recorriendo el cartílago articular 40, tal como se muestra en la figura 3.

También se contempla poder convertir uno o más transductores para que reciban los datos de diagnóstico reflejados desde el lugar donde se aplica el tratamiento. Esto permite una evaluación en tiempo real del lugar de la lesión y proceso de cicatrización.

Con referencia a la figura 4, se muestra un diagrama de bloques de una realización del sistema de circuitos de montajes de transductores ultrasónicos. El sistema de circuitos de montajes de transductores 17 incluye un receptor/oscilador de RF 50 que recibe las señales transferidas por un generador de señales dentro de la MOU 12, mediante el cable 37. El receptor/oscilador de RF 50 se conecta al accionador del transductor 52 que excita al transductor 16. En la figura 4A se muestra una realización alternativa del sistema de circuitos de montajes de transductores 17. En esta realización, el montaje de transductores ultrasónicos 16 incluye una batería interna 60 que alimenta a los componentes que están dentro del montaje de transductores 16. Por ejemplo, la batería 60 provee de energía al circuito de monitorización de señales 62 e impulsor de señales 66. El circuito de monitorización de señales 62 provee, preferiblemente, una señal de salida digital 68 que representa las características de forma de onda de la salida del accionador del transductor 70. Estas características pueden presentarse en una pantalla digital y pueden incluir, por ejemplo, la frecuencia, el pulso, la frecuencia de repetición, el ancho de pulso y la potencia de salida promedio del transductor 16. La señal de salida 68 del circuito de monitorización de señales 62 se transfiere al generador de señales dentro de la MOU 12, por medio del accionador 66 y del cable 37. El generador de señales puede incluir un procesador y un interruptor para regular las características de las señales. Las señales de control provenientes de la MOU 12 son recibidas por el receptor 72 mediante el cable 37. El enclavamiento de seguridad o fijación 74, que puede incluir interruptores en la superficie externa del módulo posicionador 14 o del montaje de transductores 16, garantiza la ubicación apropiada del módulo posicionador 14 antes de alimentar los componentes del montaje de transductores 16.

Una segunda realización del aparato de tratamiento ultrasónico portátil de la presente invención se ilustra mediante la figura 5 y se designa en forma general mediante el numeral de referencia 200. El aparato de tratamiento 200 incluye a la MOU 12 y los montajes de transductores 202 fijos a un módulo posicionador 204, mediante las extensiones 206 para simular ultrasónicamente la generación del cartílago en la región del codo. Cada montaje de transductores 202 incluye un transductor de potencia 212 conectado a la MOU 12 mediante el cable 218. Se coloca un gel conductor ultrasónico 212 entre los montajes de transductores 202 y la lesión osteocartilaginosa para evitar la atenuación de las ondas ultrasónicas a medida que recorre el cartílago articular. Para poder adaptarlas a diversos pacientes, las extensiones 206 pueden regularse a varias posiciones desenroscando los tornillos de mariposa 220. El sistema de circuitos para cada montaje de transductores 202 puede ser similar al que se ha descrito para la primera realización y se ilustra esquemáticamente mediante las figuras 4 y 4A.

Se contempla poder construir el módulo posicionador 204 con un plástico conductor adecuado, como por ejemplo, plástico ABS conductor ya sea con carbono, acero inoxidable, níquel o fibras de aluminio, para que soporte el uso de alambres para conectar los montajes de transductores 202 al cable 218. En dicha realización, el módulo posicionador conductor 204 se usaría para conectar eléctricamente los montajes de transductores 202 a la MOU 12 mediante el cable 218.

Con referencia a la figura 6, se ilustra una tercera realización del aparato de tratamiento ultrasónico portátil de la presente invención. En esta realización, el aparato de tratamiento 300 incluye una MOU 12, un módulo posicionador 304 y montajes de transductores ultrasónicos 306. El módulo posicionador 304 está configurado para ser colocado en la región del hombro e incluye una banda posicionadora 310 y un soporte posicionador 312. Cada montaje de transductores 306 está conectado a la MOU 12 mediante el cable 318 al sistema de circuitos de montajes de transductores de potencia dentro de cada montaje 306. El sistema de circuitos (que no se muestra) puede ser similar al que se describe para la primera y la segunda realizaciones y que se ilustra esquemáticamente mediante las figuras 4 y 4A.

Durante el funcionamiento, los transductores que están dentro de los montajes de transductores 306 se excitan durante un periodo predeterminado para emitir ondas ultrasónicas hacia el cartílago articular dentro de la región del hombro.

Una cuarta configuración que no está de acuerdo con la invención y que es básicamente adecuada para el tratamiento de las lesiones y/o defectos cartilaginosos y/u osteocartilagosos se ilustra mediante las figuras 7 y 8. En esta configuración, el aparato 400 incluye al menos un montaje de transductores ultrasónicos 402 ubicado dentro de los bolsillos 404 en una correa 406. Los montajes de transductores 402 pueden disponerse en una pluralidad de

5 configuraciones dentro de los bolsillos 404, para adaptarlos a las diferencias anatómicas de muchos pacientes. La correa 406 se ajusta cerca de una lesión y/o defecto cartilagosos y/u osteocartilagosos, tal como se muestra en la figura 8, mediante un material de autosujeción 405. La correa 406 se conecta mediante alambres 407 y el cable 408 a una MOU 12, la cual contiene un sistema de circuitos para excitar un montaje de transductores ultrasónicos 402 —uno como mínimo— fijo a la correa 406.

Durante la operación, al menos un montaje de transductores 402 se excita para emitir ondas ultrasónicas hacia la lesión y/o defecto cartilagosos y/u osteocartilagosos, tal como se muestra en la figura 8. Se contempla colocar durante el tratamiento un gel conductor ultrasónico entre la correa 406 y el cuerpo del paciente, a fin de evitar la atenuación de las ondas ultrasónicas.

10 También se contempla fabricar la correa 406 con plásticos conductores adecuados, tales como el plástico ABS conductor, ya sea con fibras de carbono, acero inoxidable, níquel o aluminio, para prescindir del uso de alambres para la conexión eléctrica del único transductor ultrasónico 402 como mínimo al cable 408.

15 Una quinta configuración del aparato de tratamiento ultrasónico portátil que no está de acuerdo con la invención, el cual es básicamente adecuado para el tratamiento de defectos y/o lesiones cartilagosos y/u osteocartilagosos, se ilustra en las figuras. 9-10B. En esta configuración, el aparato 500 incluye una MOU 12 y tres montajes de transductores ultrasónicos 502 ubicados dentro de los bolsillos 504 en una superficie interna de una placa cóncava 506, tal como se muestra en la figura 10B. La placa cóncava 506 se ubica en un extremo de una barra vertical 508, que tiene una ranura 509 en una porción inferior. El aparato 500 incluye asimismo, un módulo sujetador de enclavamiento 510, el cual tiene un soporte para el muslo 512 y un soporte para la pierna 514.

20 Tal como se muestra en la vista desarrollada de la figura 10A, el soporte para el muslo 512 incluye una placa de soporte para el muslo 516, una banda de fijación 518, y dos extensiones de fijación horizontales 520, que se aseguran a la placa de soporte para el muslo 516 mediante los tornillos 522 y los tornillos de mariposa 524. El soporte para la pierna 514 incluye una placa de soporte para la pierna 526, una banda de fijación 528 y dos extensiones de fijación verticales 530 que se aseguran a la placa de soporte para la pierna 526. La barra vertical 508 está configurada para su montaje dentro de un canal 532, en el soporte para la pierna 514. La barra vertical 508 está asegurada al canal 532 mediante el tornillo 534 y el tornillo de mariposa 536. La barra vertical 508 puede moverse verticalmente, por el canal 532 desenroscando el tornillo de mariposa 536 para que se adapte a varios pacientes.

30 El soporte para el muslo 512 y el soporte para la pierna 514 se fijan entre sí asegurando las extensiones de fijación horizontales 520 y las extensiones de fijación verticales 530 mediante los tornillos 538 y los tornillos de mariposa 540, con el propósito de evitar que el paciente mueva el muslo con respecto a la pierna, durante el tratamiento y para garantizar que los montajes de transductores 502 permanezcan fijos en sus posiciones correspondientes. Los montajes de transductores 502 están conectados mediante un cable 542, que se enchufa en un orificio 544 a la MOU 12, la cual contiene un sistema de circuitos para excitar los montajes de transductores ultrasónicos 502. Se contempla colocar durante el tratamiento, un gel conductor ultrasónico entre los transductores 502 montados en la placa cóncava 506 y el cuerpo del paciente, para evitar la atenuación de las ondas ultrasónicas.

35 Un método para tratar una lesión y/o un defecto cartilagosos y/u osteocartilagosos se describe mediante el cuadro de flujo de la figura 11. El método comprende estimular el flujo sanguíneo, con el fin de inducir una respuesta de cicatrización reconstructiva biológica del área subyacente en el lugar donde se encuentra la lesión cartilaginosa y/u osteocartilaginosa (etapa A) e irradiar el lugar donde se encuentra la lesión cartilaginosa y/u osteocartilaginosa con ondas ultrasónicas por un período suficiente como para acelerar la respuesta de cicatrización (etapa B). La etapa A implica el taladrado mecánico, la inducción de una fractura, la perforación con láser, la administración de tratamientos químicos o bioquímicos, raspar el lugar de la lesión para estimular el crecimiento del tejido cartilaginoso.

40 La etapa B, preferiblemente, implica propagar un lóbulo direccional primario de energía acústica en el tejido y/o los fluidos del cuerpo, alrededor de un eje central o longitudinal, y este lóbulo direccional primario está rodeado concéntricamente por lóbulos de ondas de cizallamiento primarios de energía acústica. La frecuencia portadora es lo suficientemente elevada como para establecer una condición de onda estacionaria en uno o más espacios entre superficies opuestas, adyacentes al lugar donde se encuentra la lesión cartilaginosa y/u osteocartilaginosa o en dicho lugar, siempre y cuando el espacio esté dimensionalmente caracterizado al menos por una amplitud de un cuarto de onda en la frecuencia de la portadora, habilitando de esta manera la desmodulación de la frecuencia de la portadora. En una cuestión de días, tiene lugar la cicatrización a un ritmo acelerado, en el entorno de dicha demodulación, con el resultante desarrollo del cartílago en la reducción del espacio; aunque el patrón de la propagación de ondas portadoras en el tejido y/o en los fluidos corporales que rodea el eje central de la propagación acústica es rico en ondas de cizallamiento de energía acústica terapéuticamente beneficiosas.

55 También se contempla usar el presente método en forma conjunta con el trasplante de condrocitos cultivados autólogos en el lugar de la lesión, con el fin de incrementar el tiempo de cicatrización.

Con referencia a las figuras 12A y 12B, se ilustran las etapas A y B, respectivamente. La figura 12A es una vista en perspectiva que muestra la perforación de canales 600 dentro del defecto, usando un taladro 608 para estimular el flujo sanguíneo e inducir la respuesta de cicatrización reconstructiva biológica del área subyacente en el lugar donde se encuentra la lesión cartilaginosa y/u osteocartilaginosa. La figura 12B es una vista en corte transversal, que muestra las ondas ultrasónicas "rebotando" en los canales 600 dentro de las paredes articulares 602 del fémur 604 y de la tibia 606 durante un período suficiente como para acelerar la respuesta de cicatrización.

Las figuras 13A-19D son fotomicrografías que ilustran el aspecto posoperatorio de los defectos cartilagosos y/u osteocartilagosos creados en la región del surco patelar de los conejos, de acuerdo con los estudios (EXI095-01R y EXI096-01R) llevados a cabo para demostrar que la terapia diaria con ultrasonido acelera la cicatrización de los defectos cartilagosos y/u osteocartilagosos tan pronto como a las cuatro semanas, según se observa tanto en el estudio macroscópico como en el análisis histológico. Los defectos tratados con ultrasonido demostraron más propiedades de cartílago hialino en comparación con los lugares no tratados, a las cuatro, ocho y doce semanas de practicada la cirugía. Además, también se observó una mayor restauración ósea. El segundo estudio, el EXI096-01R, confirmó los resultados del estudio inicial, el EXI095-01R, y agregó un análisis por un periodo más prolongado (12 semanas). Los defectos tratados por ultrasonido durante cuatro semanas después de la operación recibieron mayores puntuaciones histológicas y en el estudio macroscópico, en comparación con los defectos no tratados, lo cual indica una aceleración en la regeneración del tejido y mayores niveles de formación de proteoglicanos y morfología similar al cartílago, además de una mayor integración del cartílago reparado con el cartílago hospedador circundante. La calificación media del estudio macroscópico para los defectos tratados con ultrasonido fue de 6,92/8 frente a 4,83/8 para los defectos no tratados a las cuatro semanas. La calificación media del análisis histológico para los defectos tratados con ultrasonido fue de 15,11/24 frente a 9,28/24 para los defectos no tratados a las cuatro semanas. A las ocho semanas posteriores a la cirugía, las diferencias fueron más sutiles, tanto en el estudio macroscópico como en el análisis histológico entre los defectos tratados y los no tratados. La calificación media del estudio macroscópico para los defectos tratados con ultrasonido fue de 7,50/8, en comparación con 6,33/8 para los defectos no tratados a las ocho semanas. La calificación media del análisis histológico para los defectos tratados con ultrasonido fue de 15,83/24, en comparación con 13,60/24 para los defectos no tratados a las ocho semanas. Sin embargo, a las doce semanas posteriores a la cirugía, se observaron diferencias drásticas en el estudio macroscópico entre los defectos tratados y los no tratados (calificación de 7,17/8 en el estudio macroscópico para los defectos tratados con ultrasonido frente a 5,50/8 para los defectos no tratados). Esto puede representar la degeneración inicial del cartílago inferior producido en los defectos no tratados. La calificación media del análisis histológico para los defectos tratados con ultrasonido fue de 19,06/24. La calificación media para los defectos no tratados fue de 15,06/24.

En general, los sitios tratados con ultrasonido demostraron cantidades mayores y más tempranas de regeneración ósea subcondral y del cartílago. Con el tiempo, los lugares tratados con ultrasonido denotaron una extensa regeneración ósea subcondral, una menor degeneración del cartílago adyacente y un mayor espesor de la capa condral, así como también, una mayor cantidad de integración del cartílago reparado con cartílago hospedador circundante. Estas características indican una mejor calidad del cartílago reparado, capaz de tolerar mejor las cargas y la degeneración con el devenir del tiempo.

Se utilizaron en total 18 conejos blancos neozelandeses, machos, que pesaban entre cinco y nueve libras cuando se los adquirió. Se prestó particular atención a seleccionar animales que tuvieran un tamaño uniforme para limitar la variabilidad en la carga de los defectos osteocartilagosos. Se crearon quirúrgicamente unos defectos osteocartilagosos bilaterales, de 3 mm de diámetro por 5 mm de profundidad, en el surco patelar de cada fémur. Se aplicaron 20 minutos diarios de terapia ultrasónica en los defectos de la rodilla derecha solamente, hasta el sacrificio de los animales. Los defectos en la pata izquierda se dejaron sin tratar. En un estudio piloto inicial de seis animales (EXI095-01R), tres se sacrificaron a las cuatro semanas de practicada la cirugía y tres se sacrificaron a las ocho semanas de practicada la cirugía. Cada defecto fue evaluado en un estudio macroscópico y mediante un análisis histológico, para determinar la calidad y extensión de la regeneración del cartílago. Según los resultados obtenidos a las cuatro y a las ocho semanas en el estudio macroscópico y a las cuatro semanas en el estudio histológico, se llevó a cabo un segundo estudio similar (el EXI096-01R) que incluía a 12 conejos. Se efectuó un examen patológico macroscópico de todos los órganos y sistemas vitales. Se presenta un resumen de la cirugía y el esquema de tratamiento para ambos estudios en la tabla 1.

Tabla 1. Esquema de tratamiento (EXI095-01R y EX1096-01R)

N.º de animal	Tratamiento en la rodilla derecha	Tratamiento en la rodilla izquierda	Fecha de cirugía	Duración
<b>EXI095-01R:</b>				
G200	20 minutos por día	Ninguno	16 de mayo de 1996	4 semanas
G203	20 minutos por día	Ninguno	16 de mayo de 1996	4 semanas
G217	20 minutos por día	Ninguno	16 de mayo de 1996	4 semanas

N.º de animal	Tratamiento en la rodilla derecha	Tratamiento en la rodilla izquierda	Fecha de cirugía	Duración
G198	20 minutos por día	Ninguno	16 de mayo de 1996	8 semanas
G201	20 minutos por día	Ninguno	16 de mayo de 1996	8 semanas
G202	20 minutos por día	Ninguno	16 de mayo de 1996	8 semanas
<b>EX1096-01R:</b>				
H155	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	4 semanas
H156	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	4 semanas
H160	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	4 semanas
H152	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	8 semanas
H153	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	8 semanas
H162	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	8 semanas
H154	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	12 semanas
H157	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	12 semanas
H161	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	12 semanas
H163	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	12 semanas
H164	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	12 semanas
H165	20 minutos por día	Ninguno	26 de julio de 1996	12 semanas

Las rodillas derechas recibieron 20 minutos por día de terapia ultrasónica, con el dispositivo *Sonic Accelerated Fracture Healing* (SAFHS, cicatrización sónica acelerada de fracturas), seis días por semana, comenzando el día cuatro posterior a la cirugía. Las rodillas izquierdas no recibieron tratamiento. Las unidades de SAFHS se escogieron cada día al azar, para el tratamiento. Debido al gran número de animales incluidos en el estudio EX1096-01R, ciertos dispositivos se usaron dos veces por día, en dos animales diferentes. Los animales se sedaron mediante una inyección intramuscular de Ketaset y Rompun (83 mg/ml ketamina y 17 mg/ml de xilacina) a una dosis de 0,3 mg/kg de peso corporal para administrar la terapia. Esta dosificación es aproximadamente la mitad de la dosis anestésica destinada a proveer sedación solamente. El transductor ultrasónico se colocó en el fémur distal, en el cóndilo lateral, con abundante gel de acoplamiento de ultrasonido. Las zonas de interés se rasuraban periódicamente para garantizar el contacto entre el transductor, gel de acoplamiento y la piel.

El dispositivo SAFHS es un aparato externo no invasivo, aprobado por la FDA [*Food and Drug Administration*, Administración de Alimentos y Fármacos] indicado para acelerar la cicatrización de fracturas recientes. El SAFHS envía una señal de onda de bajo nivel de presión acústica, con una intensidad de 30 milivatios por centímetro cuadrado (equivalente a la intensidad usada para el ultrasonido de diagnóstico) a la piel, en el lugar de la fractura, durante veinte minutos por día.

Mediante la utilización de técnicas asépticas estándar, la cirugía se llevó a cabo bajo anestesia con gas halotano y se monitorizó mediante electrocardiogramas y monitores cardíacos. La anestesia se administró mediante una inyección intramuscular de Ketaset y Rompun (83 mg/ml de ketamina y 17 mg/ml de xilacina), a una dosis de 0,6 mg/kg de peso corporal. Se prepararon para la cirugía ambos cuartos traseros y se los envolvió de manera estéril. El defecto en la articulación de la rodilla se hizo con una incisión parapatelar medial. El tejido conectivo que fijaba la rótula se soltó parcialmente, para dislocar la rótula y exponer el cóndilo femoral medial y el surco patelar (figura 13A). Usando una mecha de taladro, se creó un defecto osteocondral de 3 mm de diámetro por 5 mm profundidad en el surco patelar del fémur (figura 13B). Después de la irrigación con solución salada, la articulación se cerró en capas (figura 13C). Se tomaron radiografías anteroposteriores de rutina después de la cirugía, para garantizar la adecuada ubicación del defecto.

Se administró tartrato de butorfanol (0,2 mg/kg de peso corporal) por vía subcutánea, según los requerimientos. A los animales se les administraron antibióticos por vía intramuscular, durante cuatro días, después de la cirugía. Se los mantuvo en jaulas de recuperación después de la cirugía, hasta que recobraron completamente el conocimiento y demostraron soportar su peso, después de lo cual se los trasladó a unas jaulas estándar y se les permitió el movimiento irrestricto. Se utilizaron collares isabelinos conforme a las necesidades, para evitar que el animal se quitara los puntos de sutura.

La cicatrización osteocondral se evaluó en el estudio macroscópico y mediante un análisis histológico. Se utilizaron radiografías según las necesidades, para evaluar la cicatrización. Los animales fueron observados a diario por personal cualificado, para determinar cualquier signo de enfermedad o reacción adversa a los procedimientos experimentales.

5 Los fémures distales derecho e izquierdo se cosecharon en bloque, se rotularon cuidadosamente y se mantuvieron en solución salina fresca, hasta completar la calificación por estudios macroscópicos y por microfotografía. Los especímenes se colocaron en fijador con formalina y se rotularon con todas las identificaciones necesarias. El veterinario interno llevó a cabo un examen patológico macroscópico de los órganos vitales. Dicho examen patológico macroscópico se realizó en todo tejido que en el estudio macroscópico se hubiera determinado como anormal.

10 Cada rodilla defectuosa cosechada fue calificada según su aspecto macroscópico, de acuerdo con el esquema de Moran y colaboradores (*The Journal of Bone and Joint Surgery*, 74-B, 659-667, 1992), por un observador que desconocía el grupo de tratamiento. Este análisis asigna una puntuación, de acuerdo con la formación de adherencias intraarticulares, restauración de la superficie articular, erosión y aspecto del cartílago. Un total de ocho puntos es la mejor calificación posible (tabla 2.)

Tabla 2. Escala de calificación según el estudio macroscópico

	Adherencias intraarticulares	Calificaciones
	Ninguna =	2
	Mínimas/tejido fibroso fino y suelto =	1
15	Grandes/tejido fibroso denso =	0
	Restauración de la superficie articular	
	Completa =	2
	Parcial =	1
	Ninguna =	0
20	Erosión del cartílago	
	Ninguna =	2
	Sitio defectuoso/borde del sitio =	1
	Sitio defectuoso y cartílago normal adyacente =	0
	Aspecto del cartílago	
25	Translúcido =	2
	Opaco =	1
	Decolorado o irregular =	0
	<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b>	<b>8 puntos posibles</b>

30 Todos los especímenes se prepararon para la evaluación histológica. Los especímenes individuales se fijaron por inmersión, ya fuera en solución de formalina al 10% o en solución de paraformaldehído al 4%. Después de la fijación, los especímenes se descalcificaron lentamente en EDTA. El área defectuosa se biseccó por el diámetro del defecto. Las mitades resultantes y tejido circundante se embebieron en parafina y se seccionaron por el sitio defectuoso. Se cortaron tres secciones, de 5-7 um de espesor, de los tres niveles de cada bloque. El nivel 1 era el más cercano al centro del defecto. El nivel 3 era el más cercano al perímetro del defecto y el nivel 2 estaba centrado entre los niveles 1 y 3. Tres secciones de cada nivel se tiñeron con colorantes de hematoxilina y eosina, tricrómico de Goldner y safranina O y verde rápido (para indicar el contenido de glicosaminoglicano en la matriz).

40 Las secciones histológicas descalcificadas fueron evaluadas por un observador que desconocía el grupo de tratamiento. Las secciones se calificaron de acuerdo con el esquema de Moran y colaboradores, el cual asigna puntos en función de la naturaleza del cartílago reparado, las características estructurales y los cambios celulares (tabla 3).

Tabla 3. Escala de calificación según el análisis histológico

**NATURALEZA DEL TEJIDO PREDOMINANTE:**

Morfología celular

Cartílago articular hialino =

4

Diferenciado de manera incompleta =	2
Hueso o tejido fibroso =	0
Tinción con safranina O de la matriz	
Normal/casi normal =	3
Moderada =	2
Leve =	1
Ninguna =	0

**CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES:**

Regularidad de la superficie	
Lisa/intacta	3
Laminación horizontal superficial	2
Fisuras, 25-100% de espesor =	1
Severa alteración, fibrilación ¿	0
Integridad estructural	
Normal =	2
Leve alteración, incluso quistes =	1
Desintegración severa =	0
Espesor	
100 % del espesor del cartílago normal =	2
50-100 % =	1
0-50 % =	0
Adherencia al cartílago adyacente	
Unido a los dos extremos del defecto =	2
Unido en un extremo o parcialmente unido a ambos =	1
No unido =	0

**EXENTO DE CAMBIOS CELULARES O DEGENERACIÓN**

Hipocelularidad	
Ninguna =	3
Leve =	2
Moderada =	1
Severa =	0
Agrupamiento de condrocitos	
Ninguno =	2
<25 % de las células =	1
>25 % de las células =	0

**Exento de cambios degenerativos en el cartílago adyacente**

Celularidad normal, sin agrupaciones, tinción normal =	3
Celularidad normal, leves agrupaciones, normal moderada =	2
Hipocelularidad leve o moderada, tinción leve =	1
Hipocelularidad severa, tinción deficiente o nula =	0

5 La tinción inmunohistoquímica de las secciones de cartílago de los defectos tratados con ultrasonido durante 12 semanas y los no tratados se llevó a cabo para identificar el colágeno del tipo I y del tipo II. Se usaron anticuerpos policlonales anti-humanos de cabra obtenidos de Southern Biotechnology, Inc. La tinción inmunohistoquímica identifica los componentes críticos del cartílago articular necesarios para corregir la regeneración y el mantenimiento del fenotipo tisular. Además, se identifica la presencia de otros tejidos que reflejan la formación de tejido inapropiado. En el cartílago articular hialino, el colágeno del tipo II debe localizarse solamente en la capa de cartílago que está arriba del hueso subcondral. La tinción para el colágeno del tipo I debe restringirse a la región del hueso subcondral.

10 Todas las cirugías se desarrollaron normalmente y sin complicaciones posteriores a la cirugía. El examen patológico de los órganos internos no demostró una respuesta adversa al tratamiento con ultrasonido diario ni a los procedimientos experimentales.

En la tabla 4 aparece un resumen de las calificaciones de la evaluación macroscópica obtenida de los estudios EXI09501R y EXI096-01R. Las figuras 2 a 4 demuestran el aspecto macroscópico en general de los sitios tratados y no tratados a las cuatro, ocho y doce semanas de practicada la cirugía.

Tabla 4. Calificación media en la evaluación macroscópica ± el desvío estándar (n = 6)

	<b>SIN TRATAR</b>	<b>ULTRASONIDO</b>
4 SEMANAS	4,83 ± 1,72	6,92 ± 1,02
8 SEMANAS	6,33 ± 0,82	7,50 ± 0,45
12 SEMANAS	5,50 ± 1,22	7,17 ± 0,98

5  
 A las cuatro semanas de practicada la cirugía, los defectos tratados con ultrasonido denotaron una cobertura más completa y uniforme del tejido, aunque por lo general el cartílago presentaba un aspecto opaco. Hubo lesiones cubiertas de manera incompleta en el centro de muchos sitios sin tratar, y el tejido regenerado fue irregular en cuanto a su color (figura 14). Al llegar a las ocho semanas, tanto los defectos tratados con ultrasonido como los no tratados se cubrieron de manera uniforme con tejido nuevo. Los defectos tratados con ultrasonido demostraron una menor erosión del nuevo cartílago y rodeando al cartílago intacto (figura 15). A las doce semanas de practicada la cirugía, los bordes del defecto en los defectos tratados con ultrasonido fueron difíciles de apreciar, y el nuevo cartílago tenía el aspecto del tejido adyacente (figura 16) y estuvo bien integrado con el cartílago hospedador adyacente. El nuevo cartílago tenía un aspecto más transparente, en comparación con los defectos no tratados y demostraron a las claras una erosión significativamente menor del cartílago adyacente y recién formado.

Se presenta un resumen de la calificación media del análisis histológico, obtenida de los estudios EXI095-01R y EXI096-01R en la tabla 5. Una mitad de cada espécimen de las doce semanas se había presentado para realizar un análisis de tipificación tisular, con el propósito de identificar el tipo de colágeno y la composición porcentual de tejido.

Tabla 5. Calificaciones histológicas medias para los sitios donde se practicó la cirugía, a las cuatro, ocho y doce semanas de realizada la operación, ± desvío estándar (tamaño de la muestra) para el estudio EXI095-01R y para el estudio EXI096-01R.

	4 semanas de practicada la cirugía		8 semanas de practicada la cirugía		12 semanas de practicada la cirugía	
	Sin tratar	Tratamiento con ultrasonido	Sin tratar	Tratamiento con ultrasonido	Sin tratar	Tratamiento con ultrasonido
Naturaleza del tejido predominante	1,11 ± 1,02 (18)	4,06 ± 2,44 (18)	3,87 ± 1,77 (15)	3,72 ± 1,81 (18)	3,50 ± 2,09 (18)	5,61 ± 1,20 (18)
Características estructurales	5,78 ± 1,86 (18)	6,78 ± 1,29 (18)	6,27 ± 1,49 (15)	7,28 ± 1,07 (18)	6,22 ± 1,99 (18)	7,17 ± 1,65 (18)
Exento de cambios celulares o degeneración	2,39 ± 1,72 (18)	4,28 ± 1,67 (18)	3,47 ± 1,73 (15)	4,83 ± 1,79 (18)	5,33 ± 2,52 (18)	6,28 ± 1,02 (18)
<b>TOTAL</b> (de 24 puntos posibles)	9,28 ± 3,61 (18)	15,11 ± 4,80 (18)	13,60 ± 3,68 (15)	15,83 ± 2,81 (18)	15,06 ± 6,30 (18)	19,06 ± 2,73 (18)

Las figuras 17, 18 y 19 demuestran el típico aspecto histológicos de ambos defectos, los tratados y los no tratados, a las cuatro, ocho y doce semanas de practicada la cirugía.

25 A las cuatro semanas posteriores a la cirugía, las diferencias entre los defectos tratados con ultrasonido y los no tratados fueron sustanciales. La tinción intensa con safranina O de la matriz, la gran actividad de los condroblastos y la formación precoz de hueso subcondral en los defectos tratados con ultrasonido contrastaron sensiblemente con la falta de actividad y de fenotipo de condroblastos presentes en los defectos no tratados. También se evidenciaron cambios degenerativos prematuros de los defectos no tratados.

30 A las ocho semanas, los resultados histológicos fueron similares a los resultados macroscópicos. En general, la tinción con safranina O no fue tan intensa a las ocho semanas de practicada la cirugía en ambos defectos: los

tratados con ultrasonido y los no tratados. Sin embargo, la regeneración ósea subcondral fue completa en los sitios tratados con ultrasonido y el cartílago reparado mostró menos signos de cambios degenerativos. Los lugares no tratados mostraron menos regeneración ósea subcondral y organización del tejido reparado.

- 5 Una vez más, a las doce semanas el lugar tratado con ultrasonido obtuvo mayores puntuaciones histológicas que los defectos no tratados. En la mayoría de los casos, la regeneración ósea subcondral fue completa. Sin embargo, el tejido reparado en la capa condral de los lugares tratados con ultrasonido demostró mayores características del cartílago articular que los lugares no tratados. La mayoría de los lugares no tratados estuvieron cubiertos con una capa superficial de tejido fibroso madurándose. La intensidad de la tinción de safranina O fue leve o estuvo ausente en la capa reparada superficial de los defectos no tratados. El cartílago intacto adyacente fue hipocelular y en varios
- 10 casos, hubo grandes grupos de más de 20 condrocitos en la unión entre el tejido reparado y el cartílago hospedador. La tinción de safranina O fue más intensa en los lugares tratados con ultrasonido; no obstante, se observaron variaciones dentro del cartílago reparado de los defectos individuales. Hubo regiones de condrocitos dispuestas en columnas, espesor de capa condral casi normal y e intensidad de tinción de safranina O en los defectos tratados con ultrasonido.
- 15 Se halló una marcada tinción del colágeno del tipo II en la capa de cartílago recién regenerada en los defectos tratados con ultrasonido, lo cual denotó una buena reparación, en tanto que las secciones con defectos no tratadas, que tenían una mala reparación, demostraron una tinción menos intensa o tinción del en lo profundo del defecto, lo cual refleja la inapropiada formación de tejido.
- 20 La tinción positiva para el colágeno del tipo I en el hueso regenerado denotó una localización muy escasa o nula en la capa de cartílago regenerada de las muestras tratadas con ultrasonido. La presencia de colágeno del tipo I en las áreas no óseas sería una indicación de fibrosis o formación de fibrocartílago.
- 25 Se llevó a cabo un estudio adicional, el EXI097-01R, en 66 conejos que recibieron defectos osteocartilaginosos bilaterales en los fémures, de acuerdo con el diseño del estudio antes descrito. Se presentan un resumen de los resultados de la calificación para el estudio macroscópico de este estudio, tomados en conjunto con los obtenidos en los estudios EXI095-01R y EXI096-01R en los "Resultados de calificación para el estudio macroscópico", en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados de calificación para el estudio macroscópico

<b>Grupo de tratamiento</b>	<b>Periodo de evaluación</b>		<b>TOTAL</b>
Defectos por abrasión 20 minutos de ultrasonido	4 semanas	Media	5,7
		Desvío estándar	1,0
		Tamaño de la muestra	6
Control		Media	4,8
		Desvío estándar	0,8
		Tamaño de la muestra	6
Defectos en el cóndilo medio 20 minutos de ultrasonido	4 semanas	Media	4,9
		Desvío estándar	1,4
		Tamaño de la muestra	6
Control		Media	4,8
		Desvío estándar	0,6
		Tamaño de la muestra	6
Defectos en el surco patelar 20 minutos de ultrasonido	4 semanas	Media	5,5
		Desvío estándar	1,0
		Tamaño de la muestra	6
Control (por pares)		Media	5,8
		Desvío estándar	0,3
		Tamaño de la muestra	6

## ES 2 385 305 T3

<b>Grupo de tratamiento</b>	<b>Periodo de evaluación</b>		<b>TOTAL</b>
Defectos en el surco patelar	4 semanas	Media	6,7
		Desvío estándar	1,0
20 minutos de ultrasonido		Tamaño de la muestra	6
5 minutos de ultrasonido		Media	5,8
		Desvío estándar	1,0
		Tamaño de la muestra	6
Defectos en el surco patelar	4 semanas		
		EN CURSO	
20 minutos de ultrasonido			
5 minutos de ultrasonido			
Defectos en el surco patelar	4 semanas		
		EN CURSO	
20 minutos de ultrasonido			
10 minutos de ultrasonido			
Defectos en el surco patelar	4 semanas		
		EN CURSO	
20 minutos de ultrasonido			
40 minutos de ultrasonido			
Defectos en el surco patelar	4 semanas	Media	6.6
		Desvío estándar	1.8
20 minutos de ultrasonido (en conjunto)		Tamaño de la muestra	18
Control (en conjunto)		Media	5,3
		Desvío estándar	1,3
		Tamaño de la muestra	18
Defectos en el surco patelar	4 semanas	Media	6,6
		Desvío estándar	1,0
20 minutos de ultrasonido		Tamaño de la muestra	12
Control (en pares)		Media	5,0
		Desvío estándar	1,5
		Tamaño de la muestra	12
Defectos en el surco patelar	8 semanas	Media	7,0
		Desvío estándar	1,2
20 minutos de ultrasonido (en pares)		Tamaño de la muestra	11
Control (en pares)		Media	5,8
		Desvío estándar	1,4
		Tamaño de la muestra	11
Defectos en el surco patelar	12 semanas	Media	6,5
		Desvío estándar	1,1
20 minutos de ultrasonido (en pares)		Tamaño de la muestra	11
Control (en pares)		Media	5,6
		Desvío estándar	1,1
		Tamaño de la muestra	11

<b>Grupo de tratamiento</b>	<b>Periodo de evaluación</b>	<b>TOTAL</b>
Defectos en el surco patelar	24 semanas	
		EN CURSO
20 minutos de ultrasonido las primeras 12 semanas después de la operación		
Control		
(en pares)		
Defectos en el surco patelar	24 semanas	
		EN CURSO
20 minutos de ultrasonido las primeras 18 semanas después de la operación		
Control		
(en pares)		

5 Se entenderá que es posible realizar varias modificaciones a las diversas realizaciones de la presente invención aquí descritas sin apartarse de su espíritu y de su alcance. Por ejemplo, es posible efectuar varias modificaciones en la configuración estructural de los módulos posicionadores y la configuración de los componentes usados para excitar el transductor ultrasónico. Por tanto, la descripción anterior no debe interpretarse como limitativa de la invención sino como una mera presentación de las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica contemplarán otras modificaciones comprendidas en el alcance y el espíritu de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones presentadas a continuación.

**REIVINDICACIONES**

1. Un kit para estimular ultrasónicamente el crecimiento del cartílago (10, 200, 300, 500), que comprende:  
un montaje de transductores ultrasónicos (16), que tienen al menos un transductor ultrasónico;  
un módulo posicionador (14), configurado para ser usado por un paciente, donde dicho módulo  
5 posicionador (14) está configurado para recibir a dicho montaje de transductores (16) de manera tal que cuando el mencionado módulo posicionador (14) es usado, dicho transductor ultrasónico, uno como mínimo, se ubique cerca de la lesión y/o del defecto cartilaginoso y/u osteocartilaginoso, para el tratamiento de la lesión;  
un generador de señales ultrasónicas ubicado en dicho montaje de transductores ultrasónicos (16);  
y una unidad operativa principal (12),  
10 caracterizado porque  
el módulo posicionador (14) comprende un soporte posicionador (20) que incluye canales (22), cada uno de los cuales tiene una extensión (24) allí montada para sostener un montaje de transductores ultrasónicos (16).
2. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho generador de señales ultrasónicas incluye un sistema de circuitos del generador de señales y una fuente de alimentación interna conectada al citado sistema de circuitos del generador de señales, una pantalla conectada a dicho sistema de circuitos del generador de señales para presentar los datos de secuencia del tratamiento, y dicho sistema de circuitos del generador de señales incluye un procesador y medios para generar una señal de RF pulsada.  
15
3. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, medios de enclavamiento de seguridad para evitar la excitación inadvertida de dicho único transductor ultrasónico como mínimo.
- 20 4. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho módulo posicionador incluye un mecanismo inmovilizador que el paciente puede ponerse y que evita que este flexione o extienda las extremidades.
5. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el módulo posicionador (14) se fabrica a partir de un material conductor y dicho transductor ultrasónico, uno como mínimo, provisto en dicho módulo posicionador (14) está conectado eléctricamente a la citada unidad de operación principal (12) mediante el citado material conductor.
- 25 6. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el módulo posicionador (14) se moldea especialmente para una articulación en particular del paciente.
7. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual al menos un transductor ultrasónico incluye medios para recibir los datos de diagnóstico reflejados.

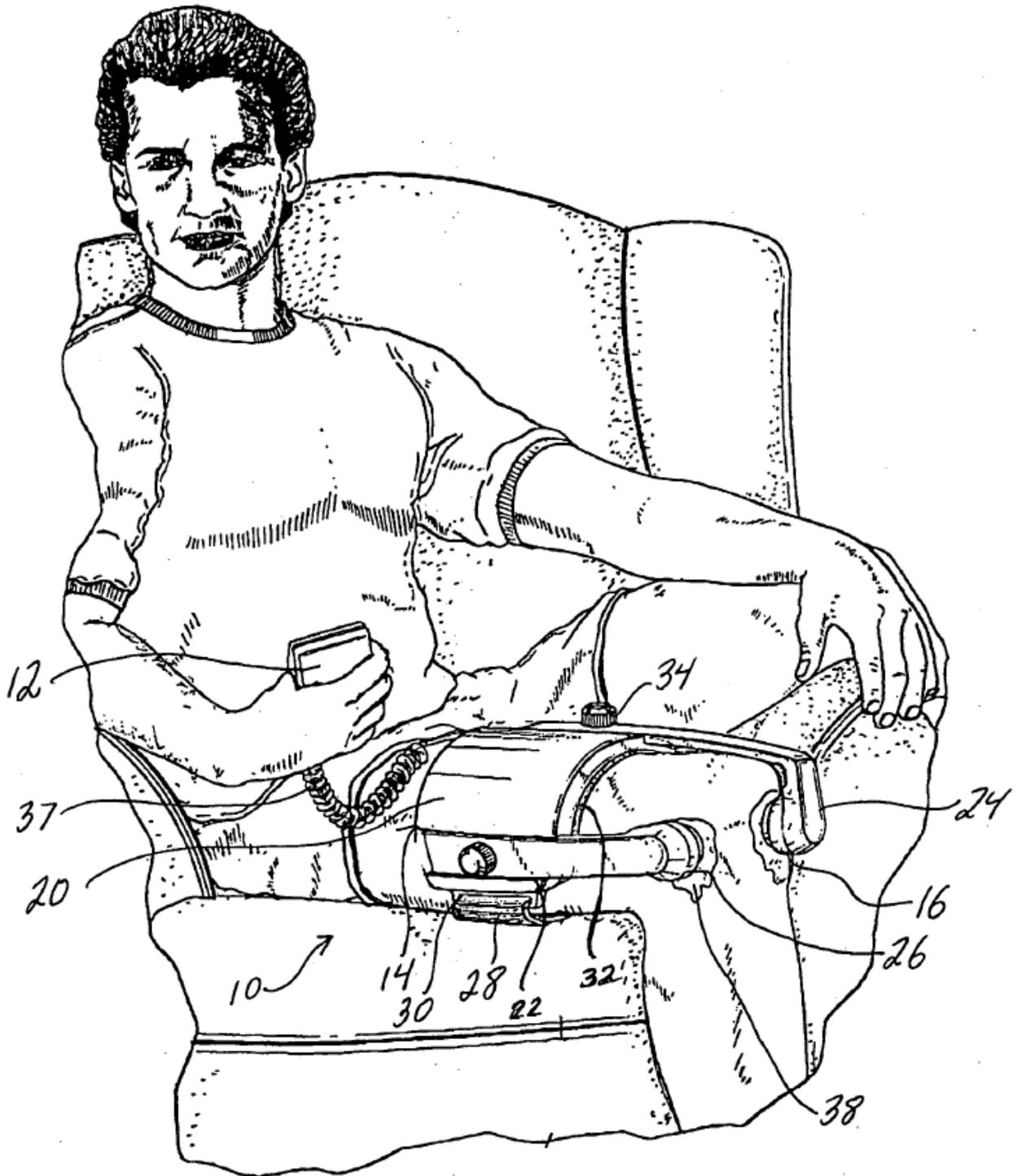
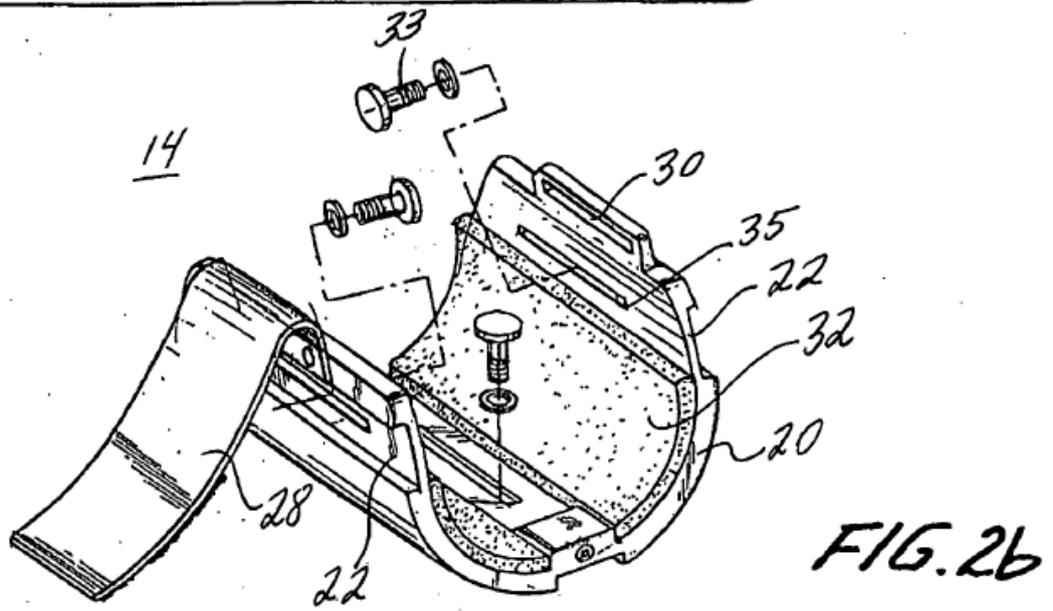
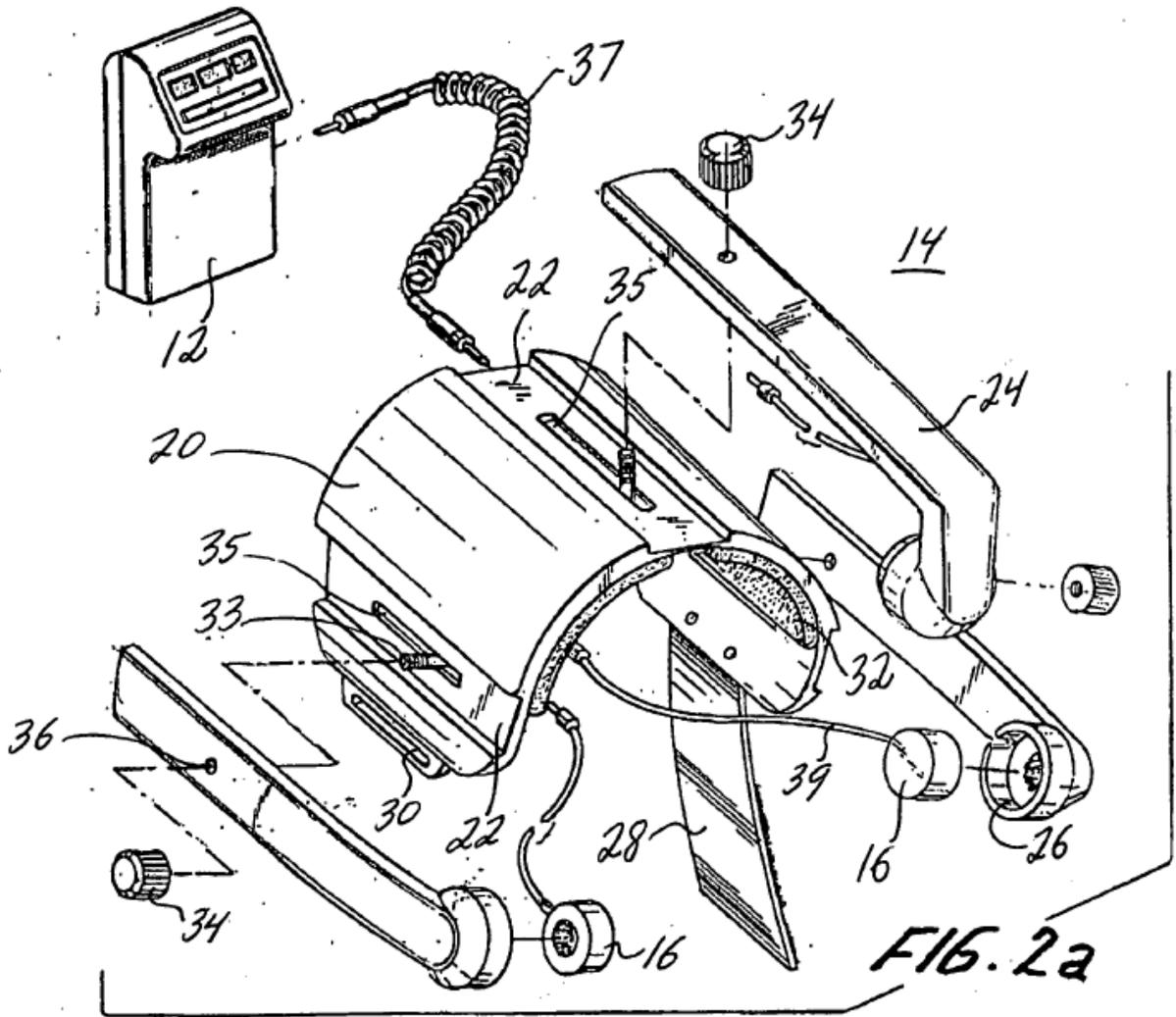


FIG. 1



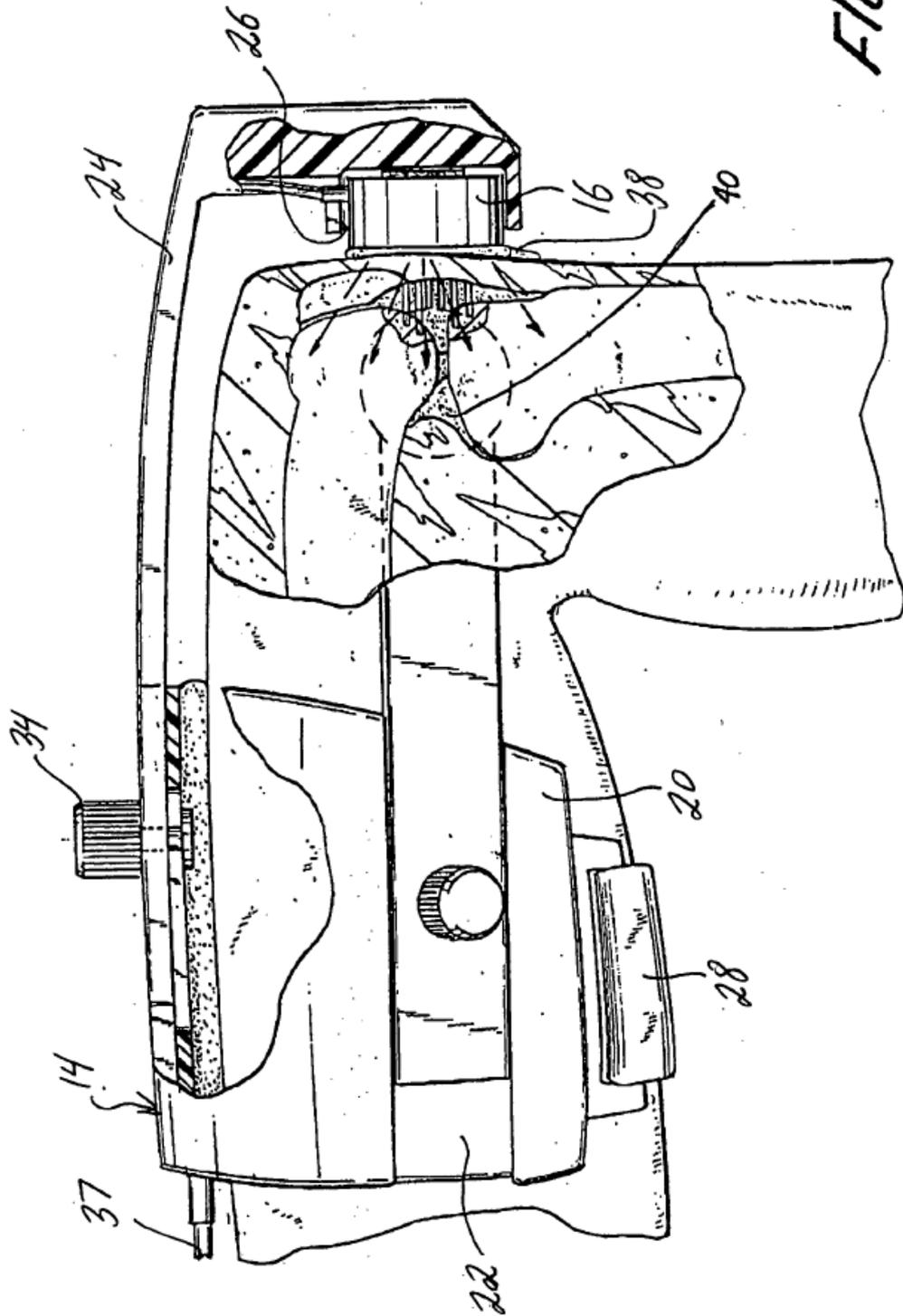


FIG. 3

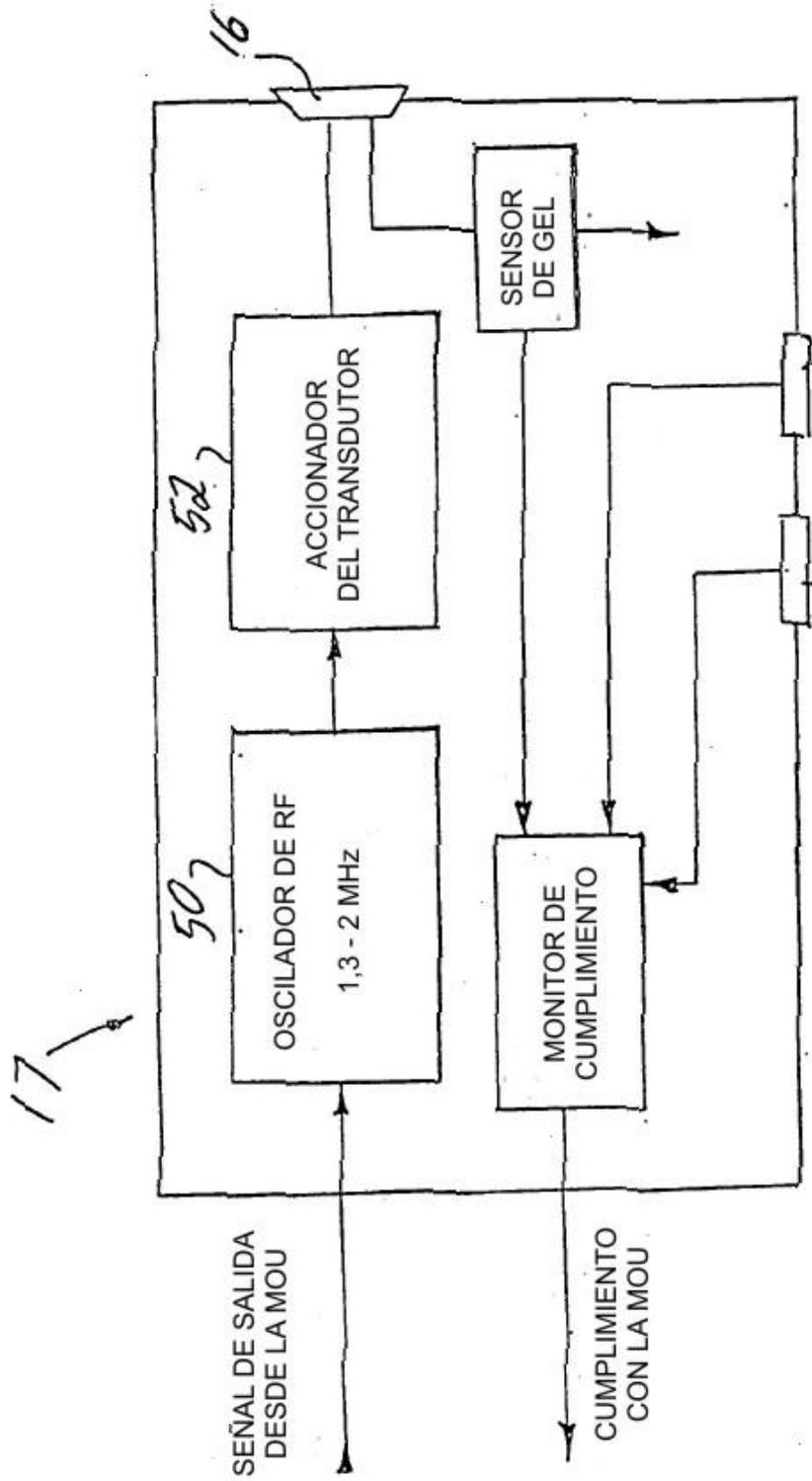


FIG. 4

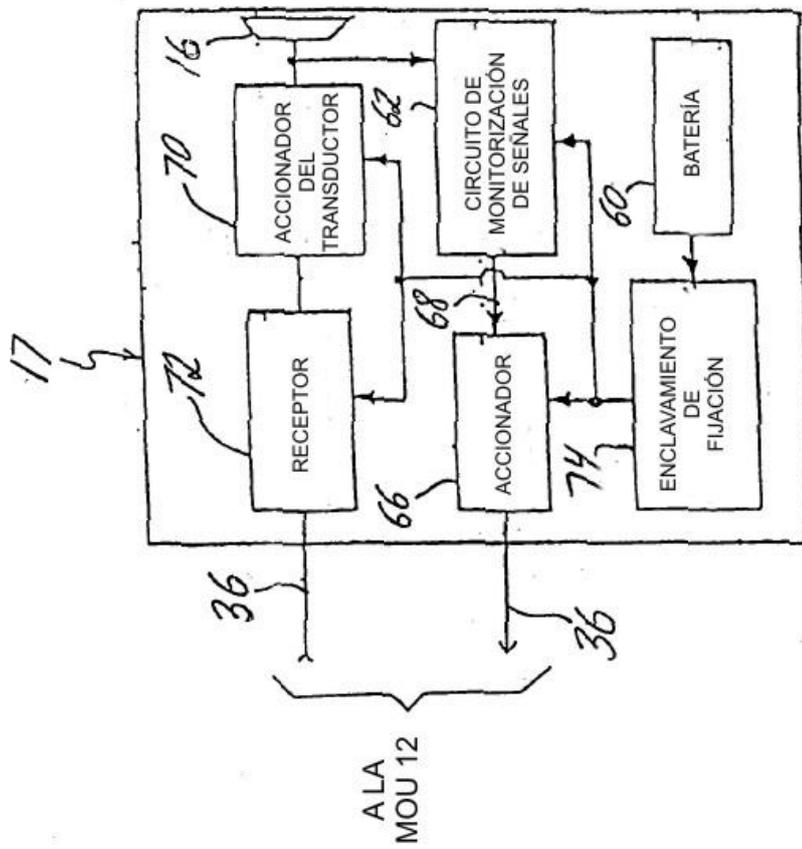


FIG. 4A

FIG. 5

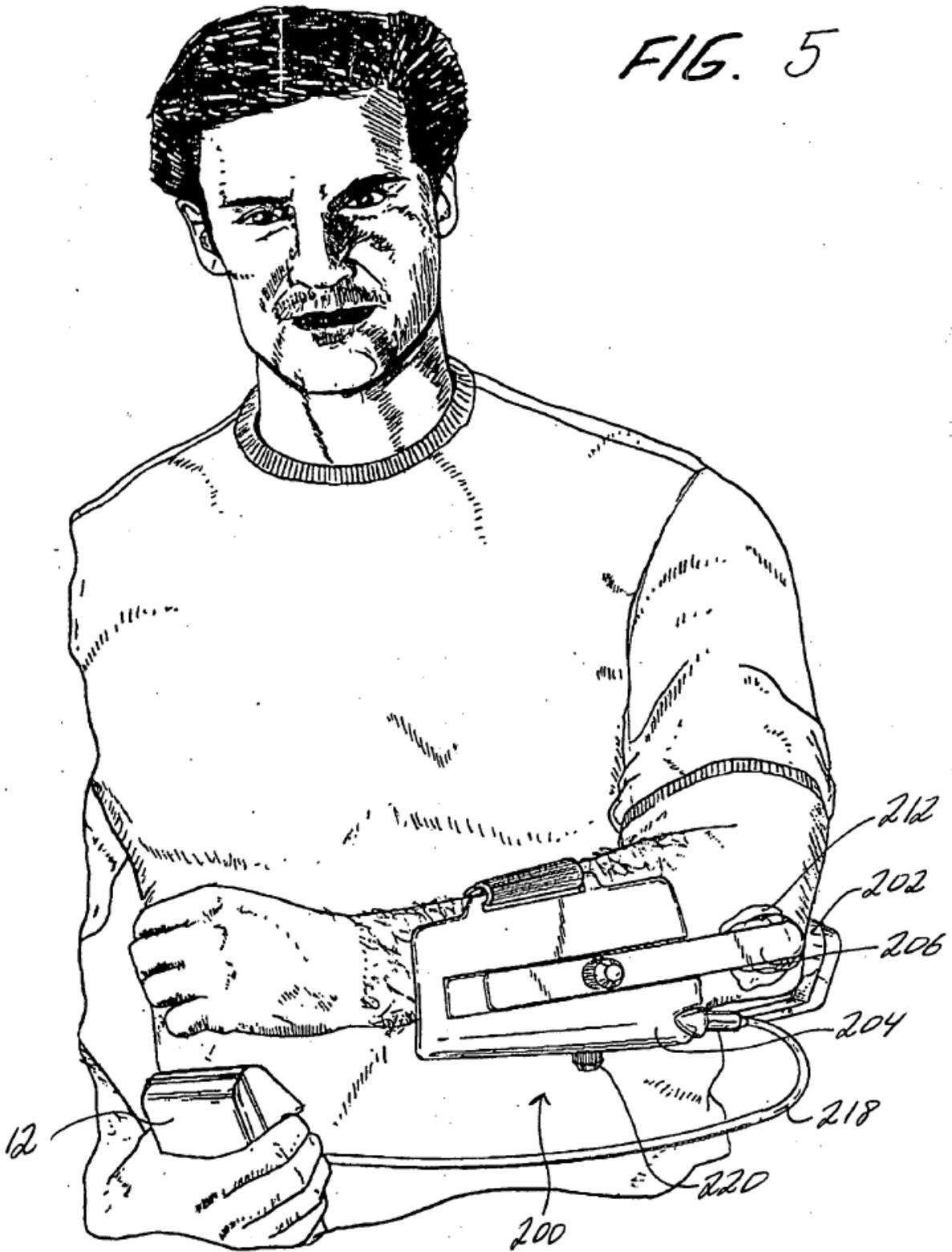
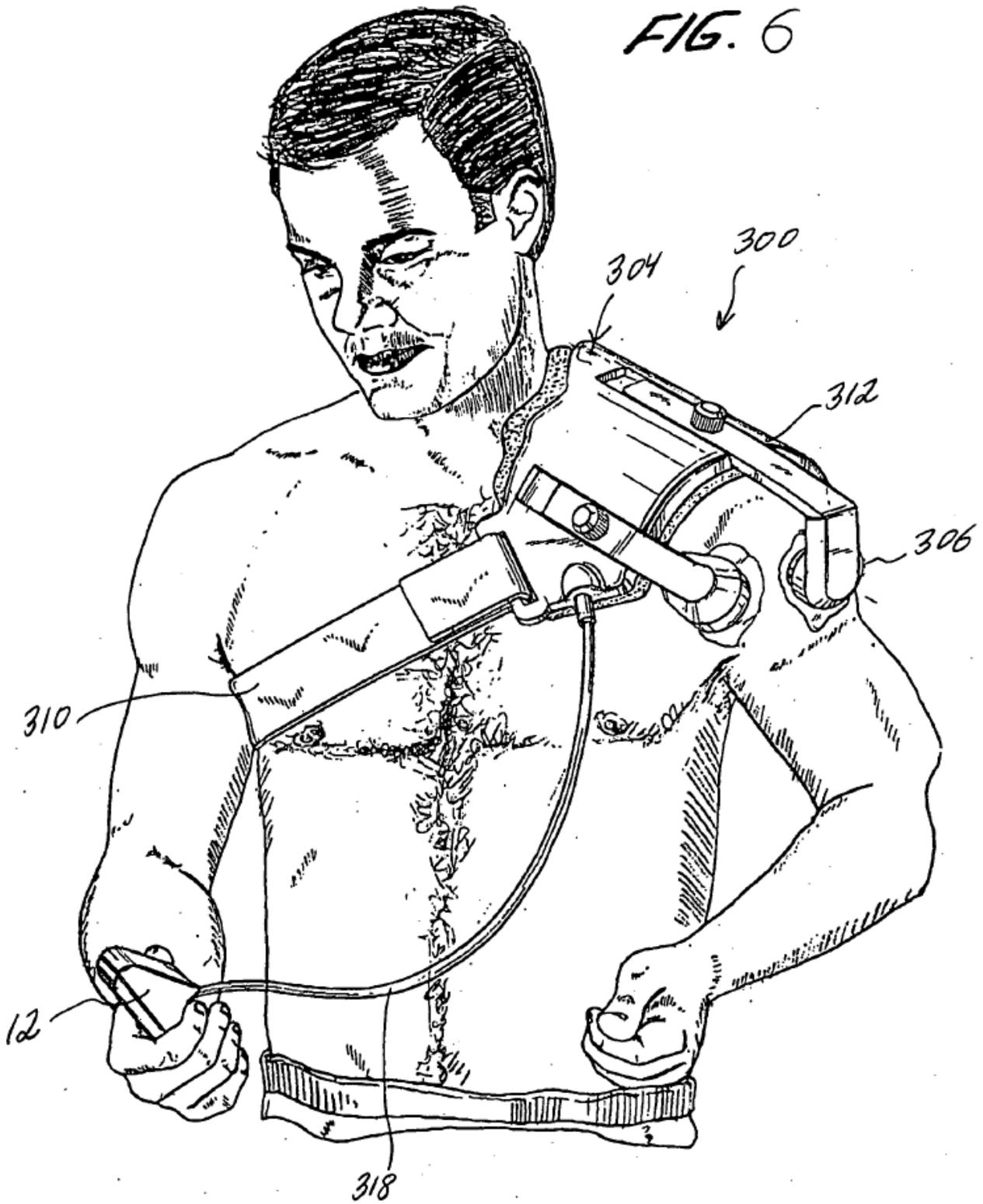
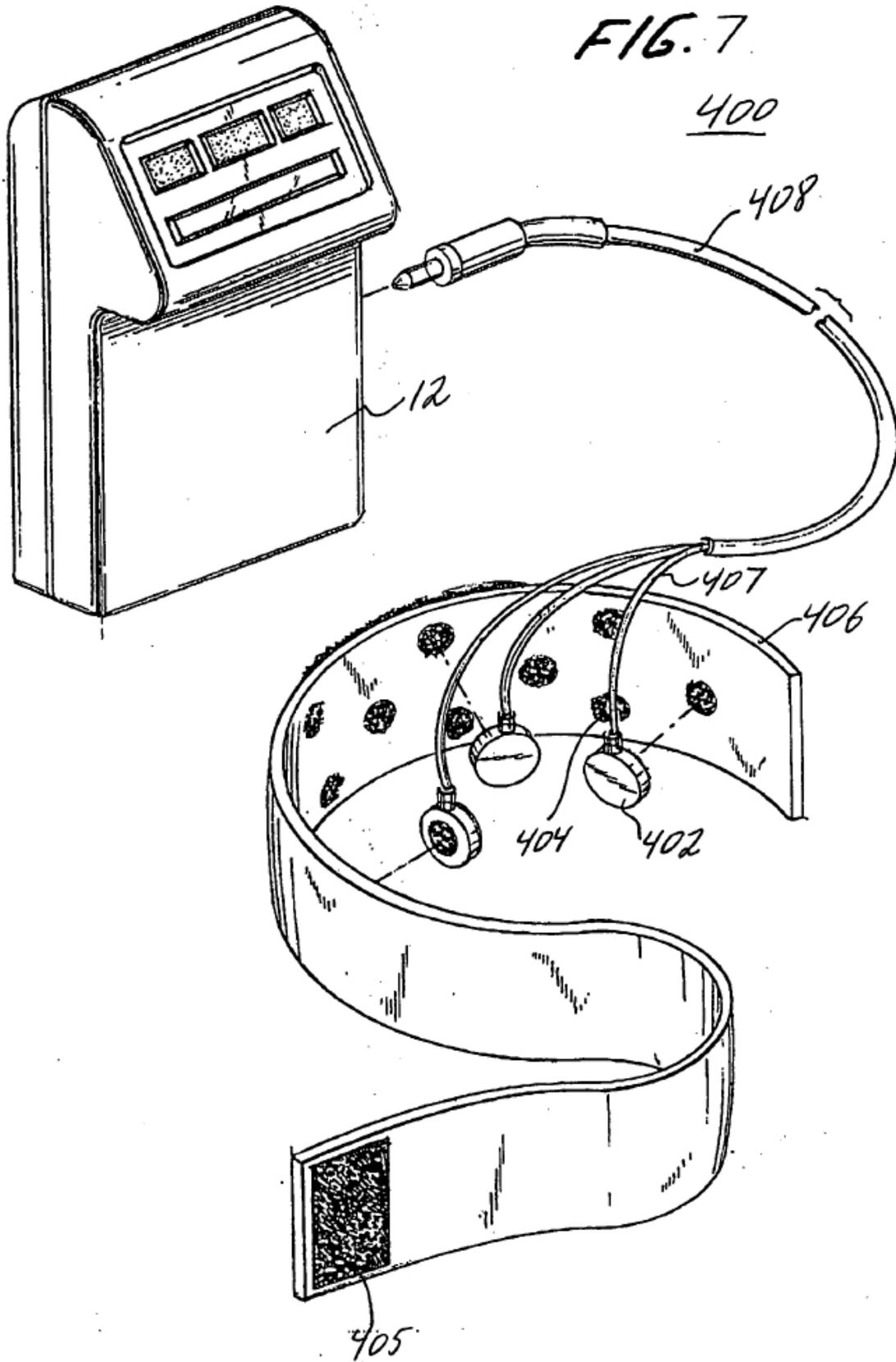
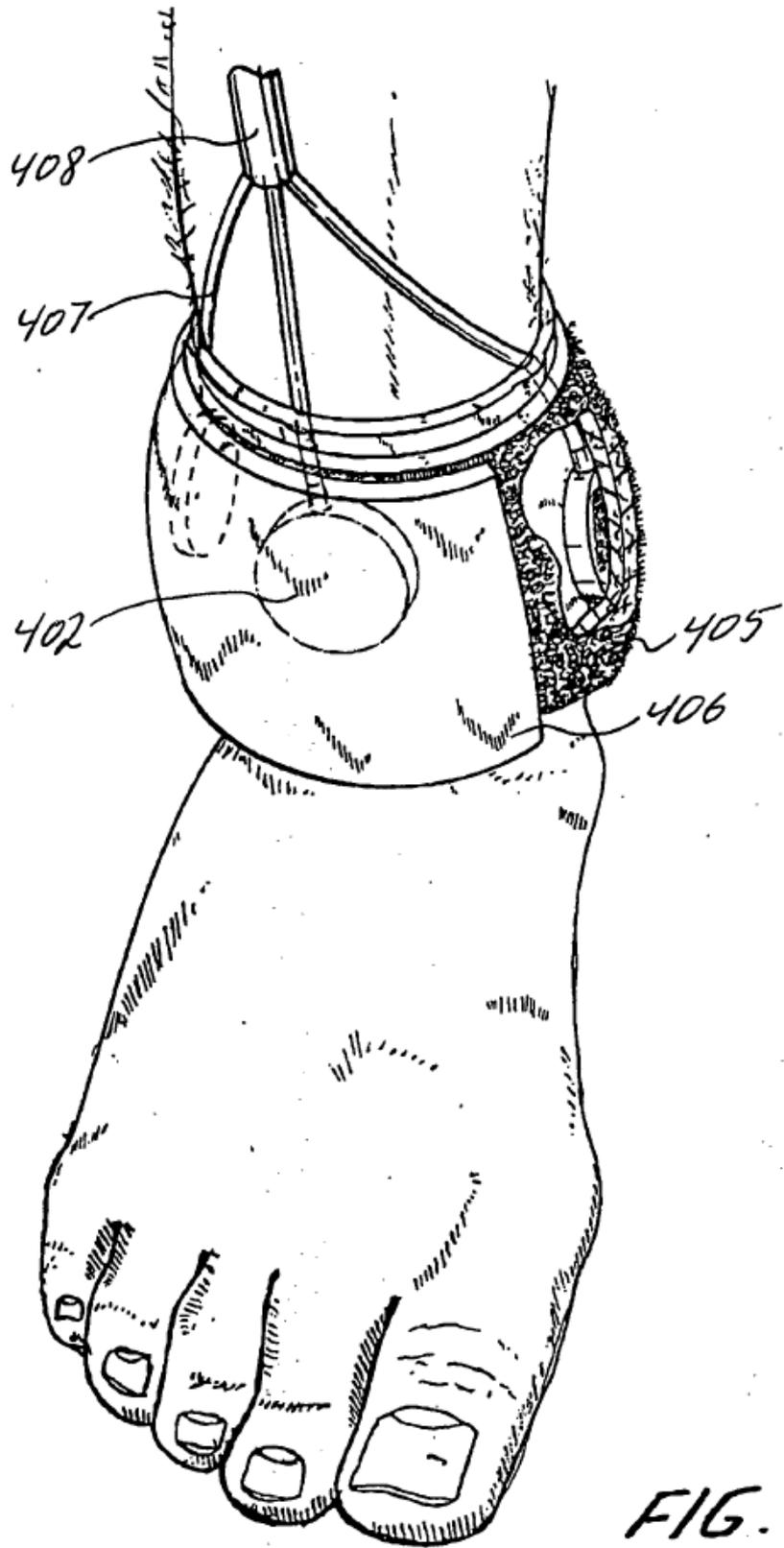


FIG. 6







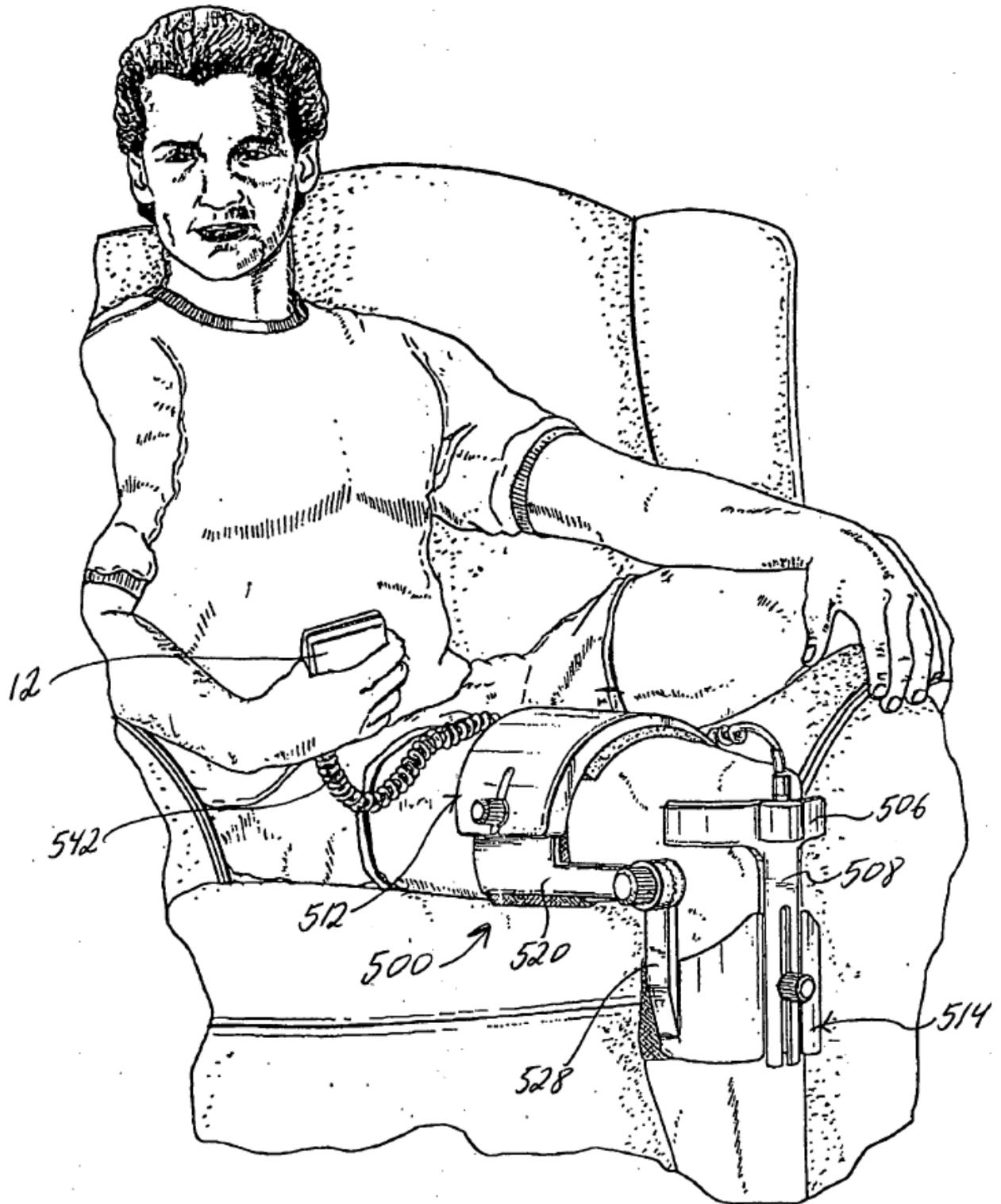
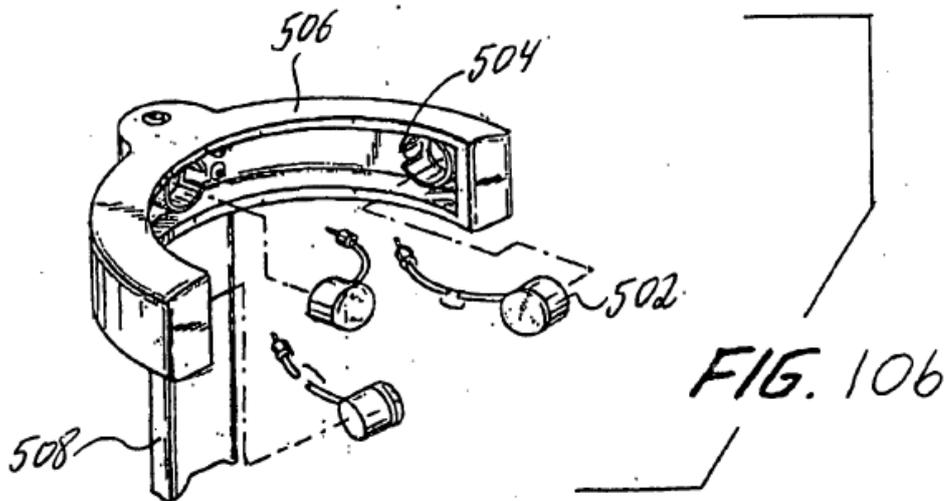
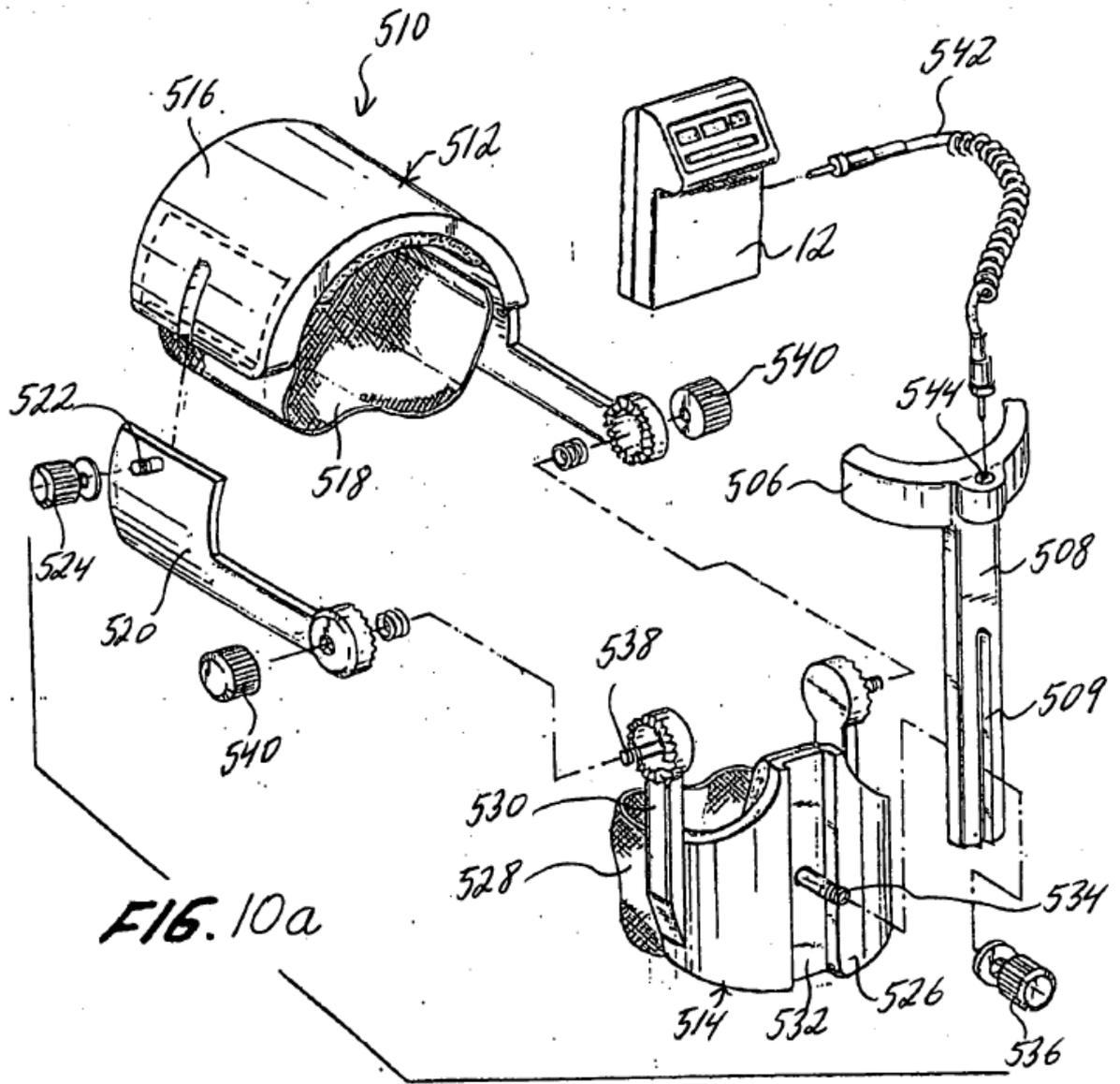


FIG. 9



**A**

ESTIMULAR UNA RESPUESTA DE CICATRIZACIÓN RECONSTRUCTIVA EN EL LUGAR DONDE SE ENCUENTRA LA LESIÓN OSTEOCARTILAGINOSA, MEDIANTE TALADRADO MECÁNICO, TALADRADO CON LÁSER, ADMINISTRANDO TRATATAMIENTOS QUÍMICOS O BIOQUÍMICOS, RASPADO, ETC.

**B**

IRRADIAR EL LUGAR DONDE SE ENCUENTRA LA LESIÓN OSTEOCARTILAGINOSA CON ONDAS ULTRASÓNICAS DURANTE UN PERIODO SUFICIENTE COMO PARA ACELERAR LA RESPUESTA DE CICATRIZACIÓN.

**FIG. 11**

FIG. 12a

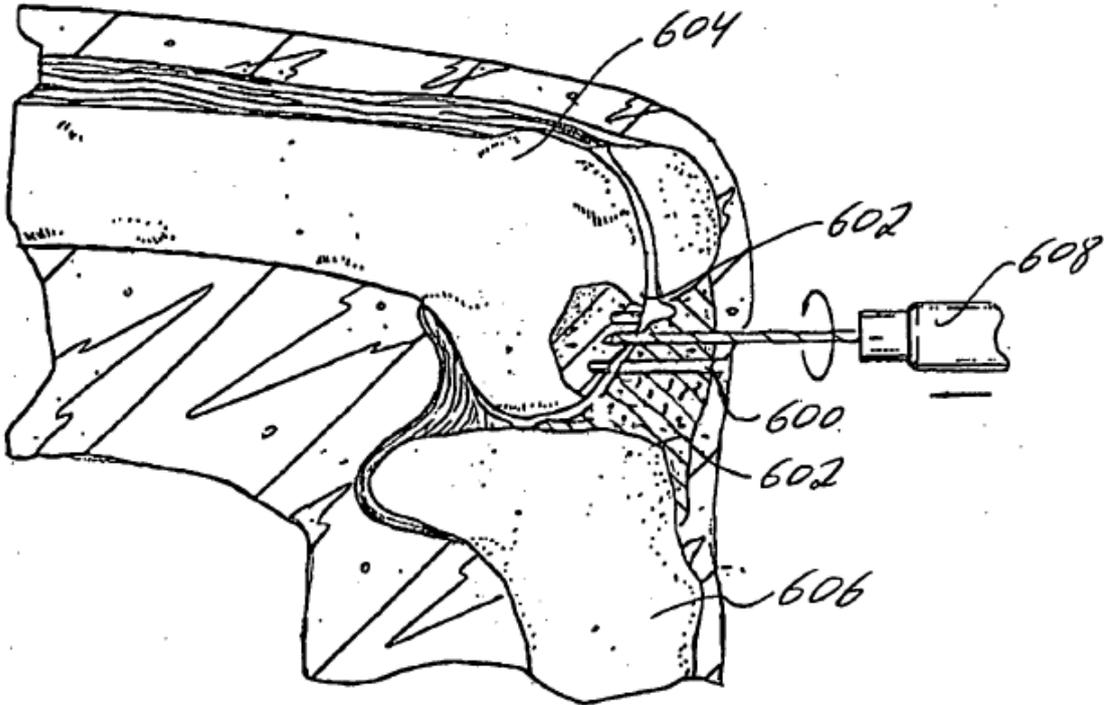


FIG. 12b

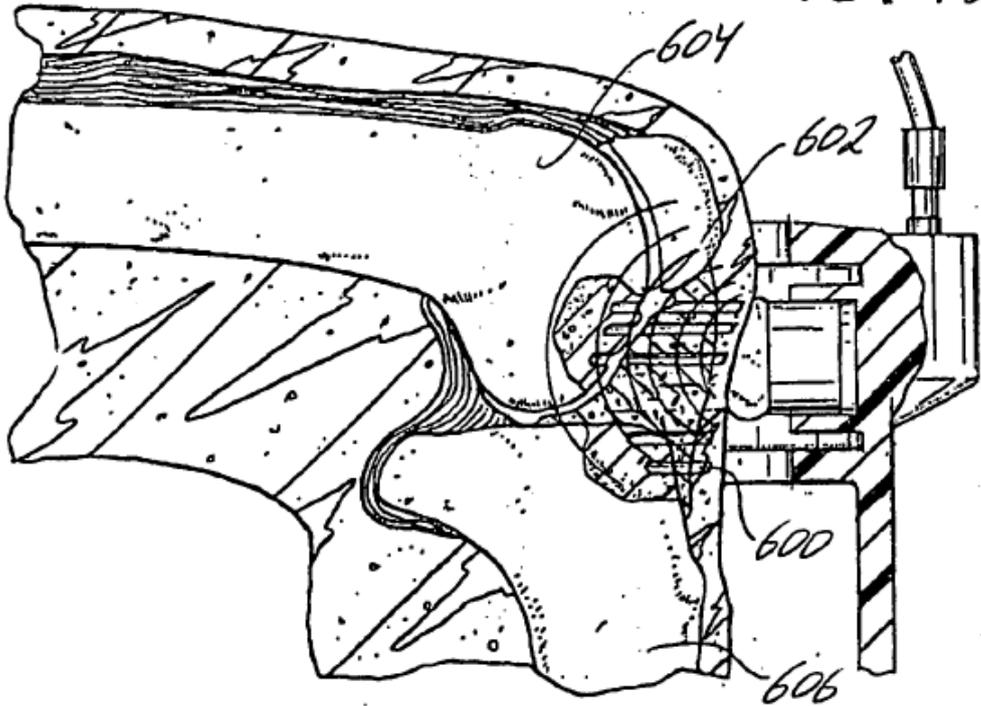


Fig. 13: A) Se obtuvo la exposición del surco patelar. B) Se usó un taladro para crear el defecto. C) Después de la irrigación, el lugar se cerró en capas.

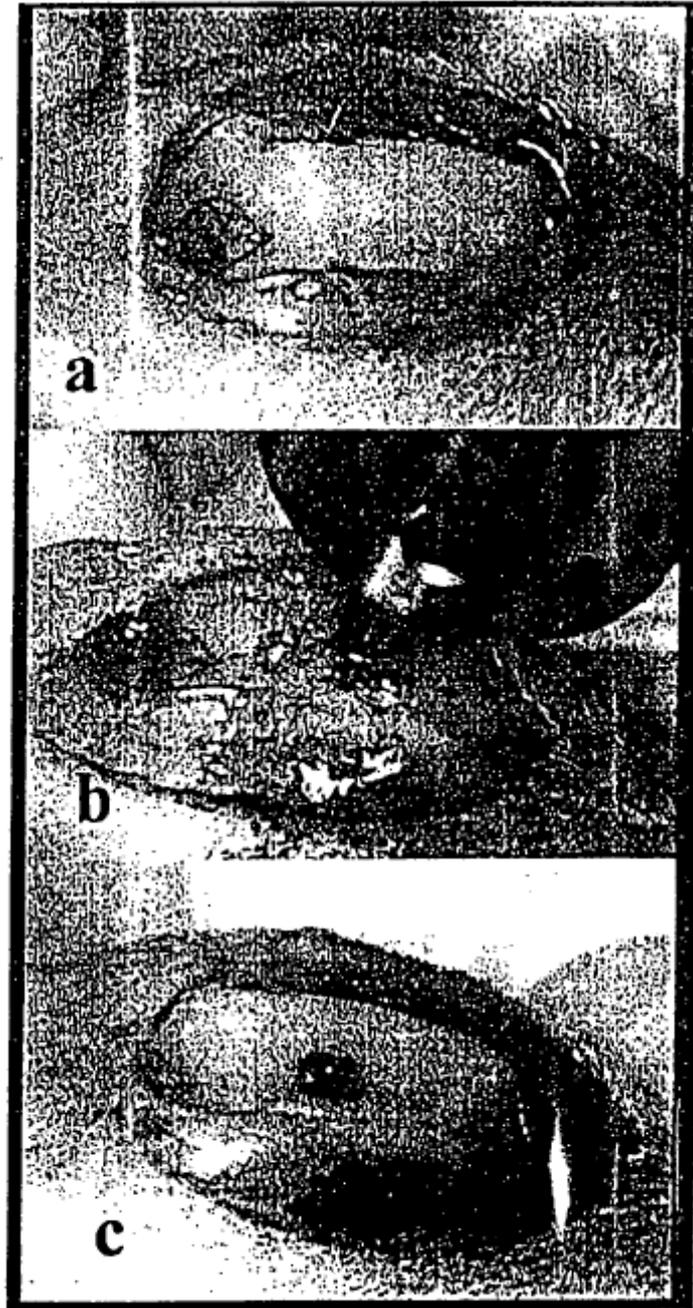


Figura 14. A) El aspecto por estudio macroscópico después de cuatro semanas de realizada la cirugía del animal H156, derecho, terapia con el SAFHS. Este defecto recibió una puntuación de 8, de los 8 puntos posibles. B) El aspecto por estudio macroscópico después de cuatro semanas de efectuada la cirugía del animal H 156, izquierdo, sin tratar. Este defecto recibió una puntuación de 6, de los 8 puntos posibles. C) El aspecto por estudio macroscópico después de cuatro semanas de efectuada la cirugía del animal G217, derecha, terapia con SAFHS. Este defecto recibió una puntuación de 7, de los 8 puntos posibles. D) El aspecto por estudio macroscópico después de cuatro semanas de la cirugía del animal G217, izquierdo, sin tratar. Este defecto recibió una puntuación de 3, de los 8 puntos posibles.

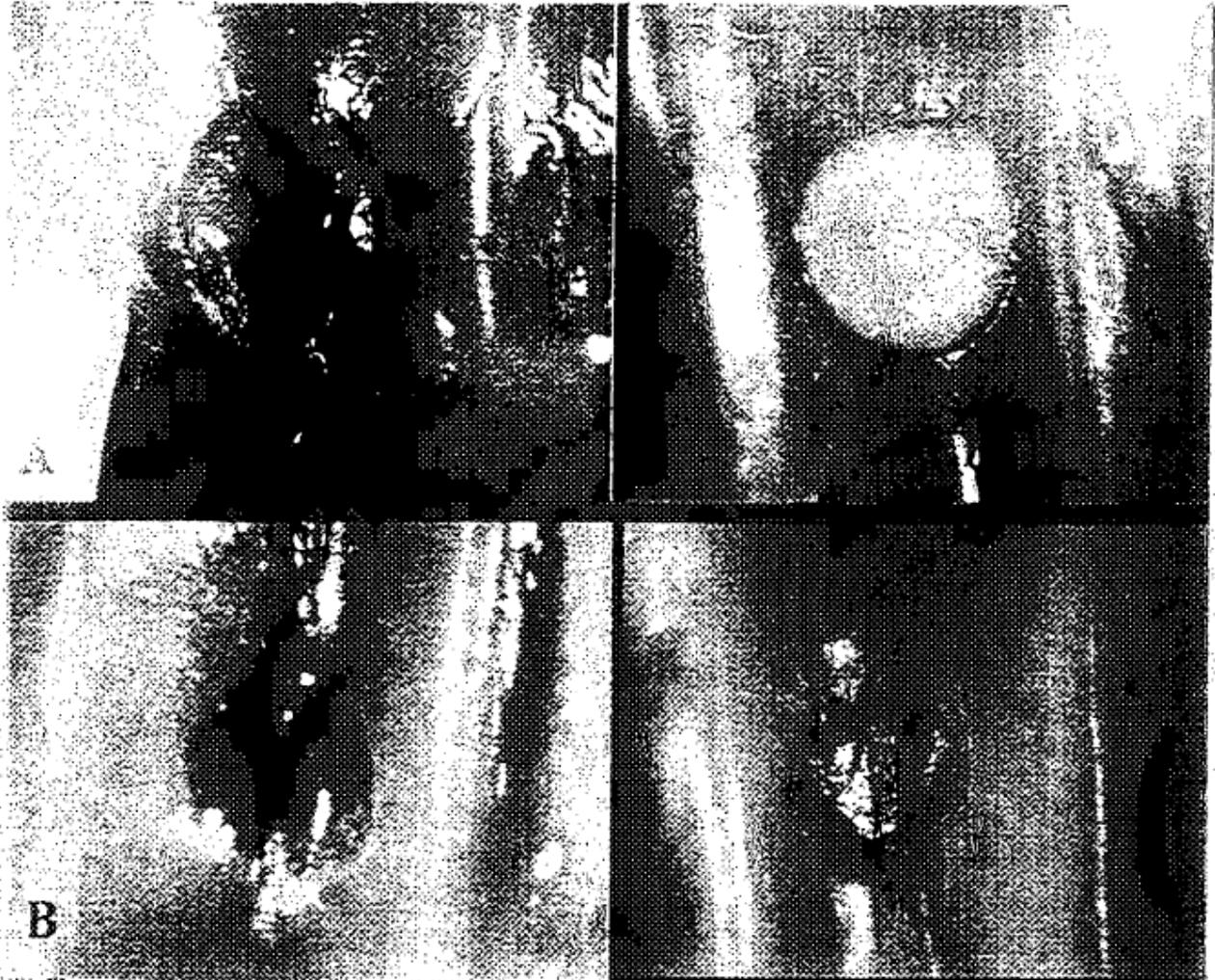


Figura 15. A) El aspecto por estudio macroscópico después de ocho semanas de efectuada la cirugía del animal G201; derecho, terapia con SAFHS. Este defecto recibió una puntuación de 7,5 de los 8 puntos posibles. B) El aspecto por estudio macroscópico después de ocho semanas de efectuada la cirugía del animal G201; izquierdo, sin tratar. Este defecto recibió una puntuación de 5, de los 8 puntos posibles. C) El aspecto por estudio macroscópico después de ocho semanas de efectuada la cirugía del animal H153; derecho, terapia con SAFHS. Este defecto recibió una puntuación de 8, de los 8 puntos posibles. D) El aspecto por estudio macroscópico después de ocho semanas de efectuada la cirugía del animal H153; izquierdo, sin tratar. Este defecto recibió una puntuación de 7, de los 8 puntos posibles.

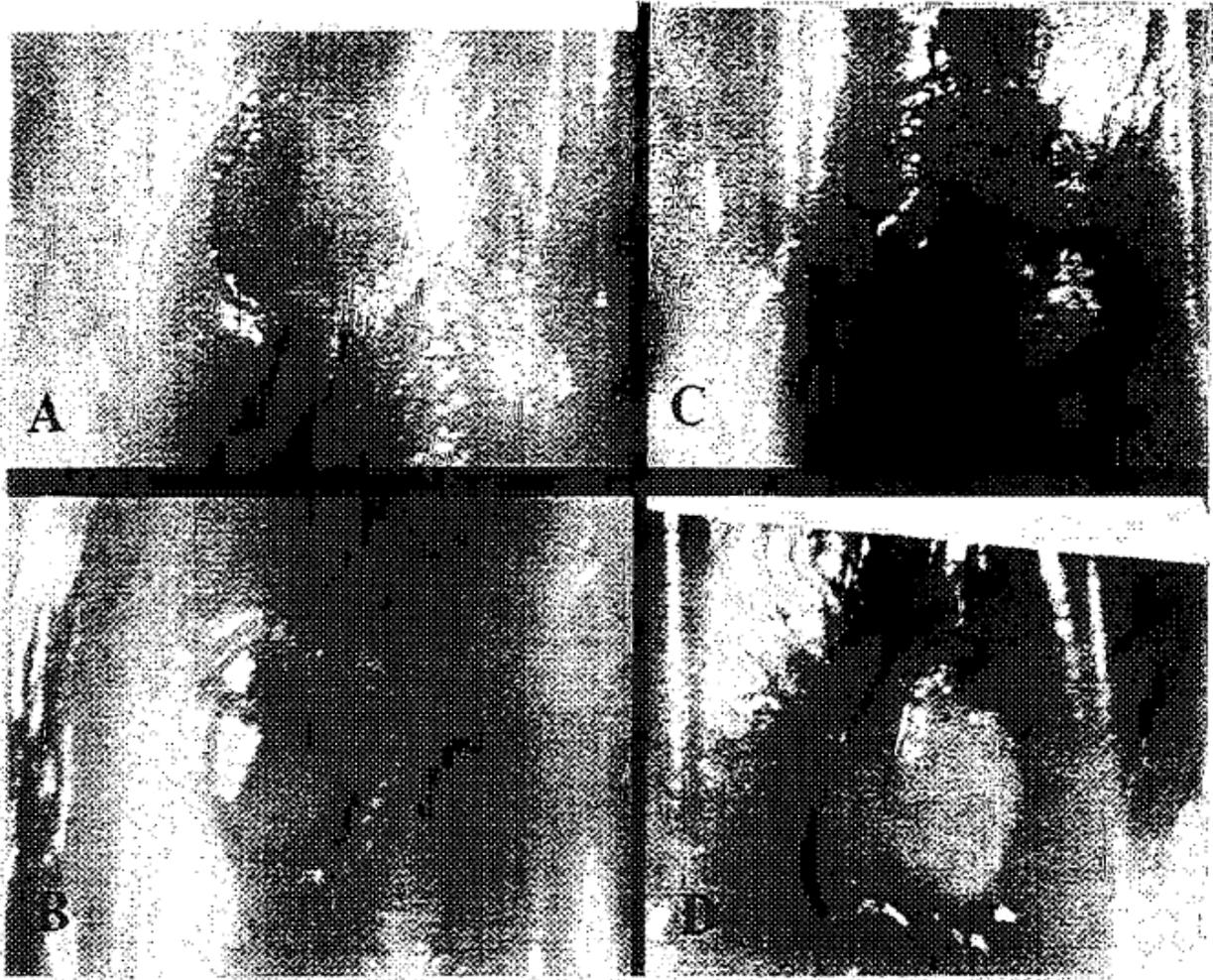


Figura 16. A) El aspecto por estudio macroscópico después de doce semanas de efectuada la cirugía del animal H164; derecho; terapia con SAFHS. Este defecto recibió una puntuación de 8, de los 8 puntos posibles. B) El aspecto por estudio macroscópico después de doce semanas de efectuada la cirugía del animal H 164; izquierdo, sin tratar. Este defecto recibió una puntuación de 6, de los 8 puntos posibles. C) El aspecto por estudio macroscópico después de doce semanas de efectuada la cirugía del animal H 157; derecho, terapia con SAFHS. Este defecto recibió una puntuación de 8, de los 8 puntos posibles. D) El aspecto por estudio macroscópico después de doce semanas de efectuada la cirugía del animal H 157; izquierdo, sin tratar. Este defecto recibió una puntuación de 3, de los 8 puntos posibles.

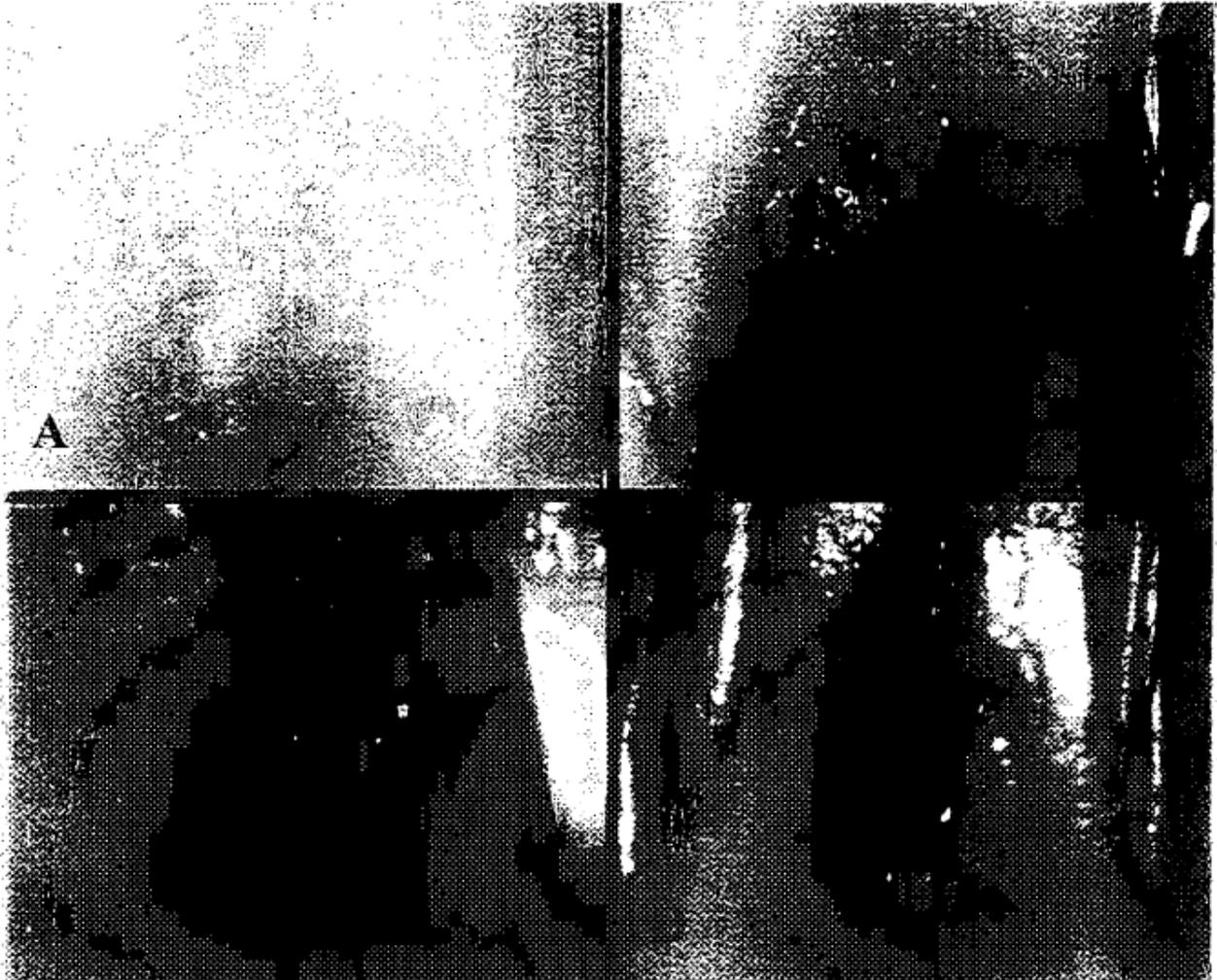


Figure 17. A) Una vista de baja potencia de un defecto tratado con ultrasonido después de cuatro semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. G217 derecho, EX1095-1R). En comparación con los defectos no tratados, hay un aumento muy marcado en la tinción de safranina O en todo el tejido reparado, lo cual indica la producción de proteoglicanos de la matriz. Hay una significativa actividad de condroblastos y evidencia precoz de disposición en columna de los condrocitos en las interfaces del defecto. También hubo cierta restauración del hueso subcondral.

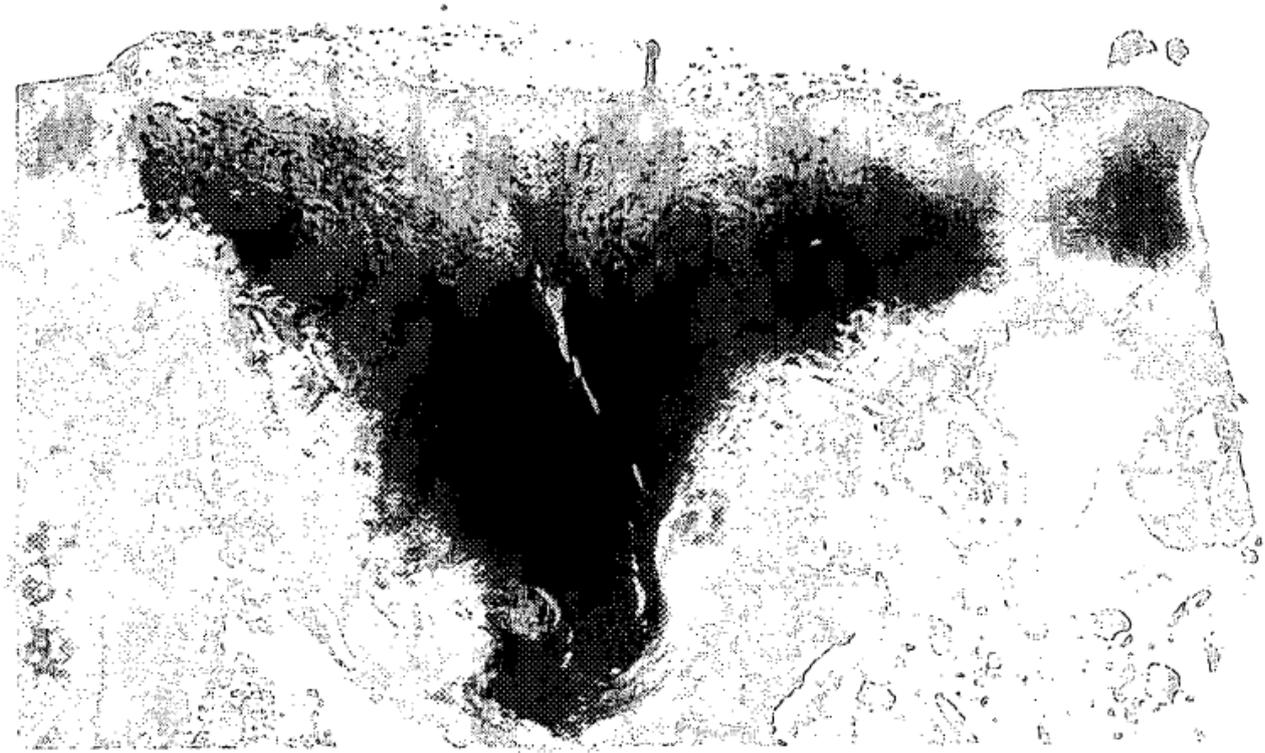


Figura 17. B) Una vista de baja potencia de un defecto no tratado-tratado [SIC] después de cuatro semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. G217 izquierdo, EXI095-01R). En todo el defecto y en los márgenes del mismo, hay un poco de tinción con safranina O, lo cual indica la ausencia de proteoglicanos de la matriz. Una capa delgada de tejido fibroso madurándose cubre la superficie del defecto. Además, hubo poca restauración ósea subcondral.



Figura 17 C) Una vista de baja potencia de un defecto tratado por ultrasonido después de cuatro semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. H156, derecho, EX1095-01R). De un modo similar a lo observado en G217, derecho, la tinción intensa con safranina O en todo el tejido reparado indica la producción de proteoglicanos de la matriz. Hay una significativa actividad de los condroblastos y evidencias precoces de disposición en columna de los condrocitos en todo el defecto. El hueso subcondral está restaurado casi por completo. Pese a que la interfaz entre el cartílago reparado y el cartílago adyacente intacto ha soportado ciertos cambios degenerativos, el cartílago reparado está bien unido en la interfaz. (El desgarro grande del centro del defecto se produjo durante el seccionamiento).



Figura 17 D. Una vista de baja potencia de un defecto no tratado después de cuatro semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. H156, izquierdo, EXI095-01R). De un modo similar a lo observado en G217, izquierdo, no hay tinción con safranina O presente, lo cual indica la ausencia de proteoglicanos de la matriz. Una fina capa de tejido fibroso que se está madurando cubre la superficie del defecto. Se ha restaurado parte del hueso subcondral.

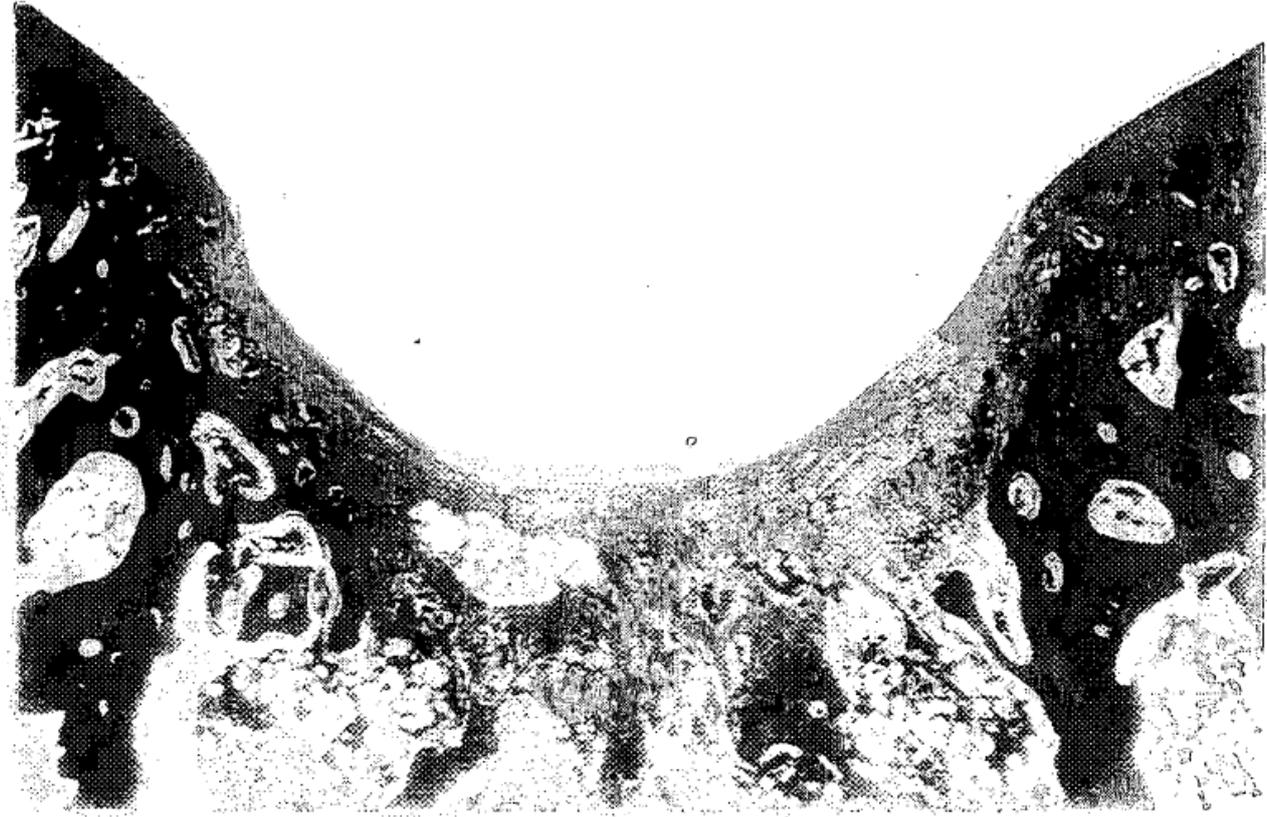


Figura 18 A) Una vista de baja potencia de un defecto tratado con ultrasonido después de ocho semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. G198, derecho, EX1095-1R). En comparación con el defecto no tratado, el nuevo cartílago está bien pegado al cartílago adyacente intacto. Hay una significativa actividad de los condroblastos y evidencia de disposición en columna de los condrocitos. La capa de tejido nueva es más gruesa que el cartílago adyacente intacto. El agrupamiento de los condrocitos es mínimo y se limita a las interfaces.

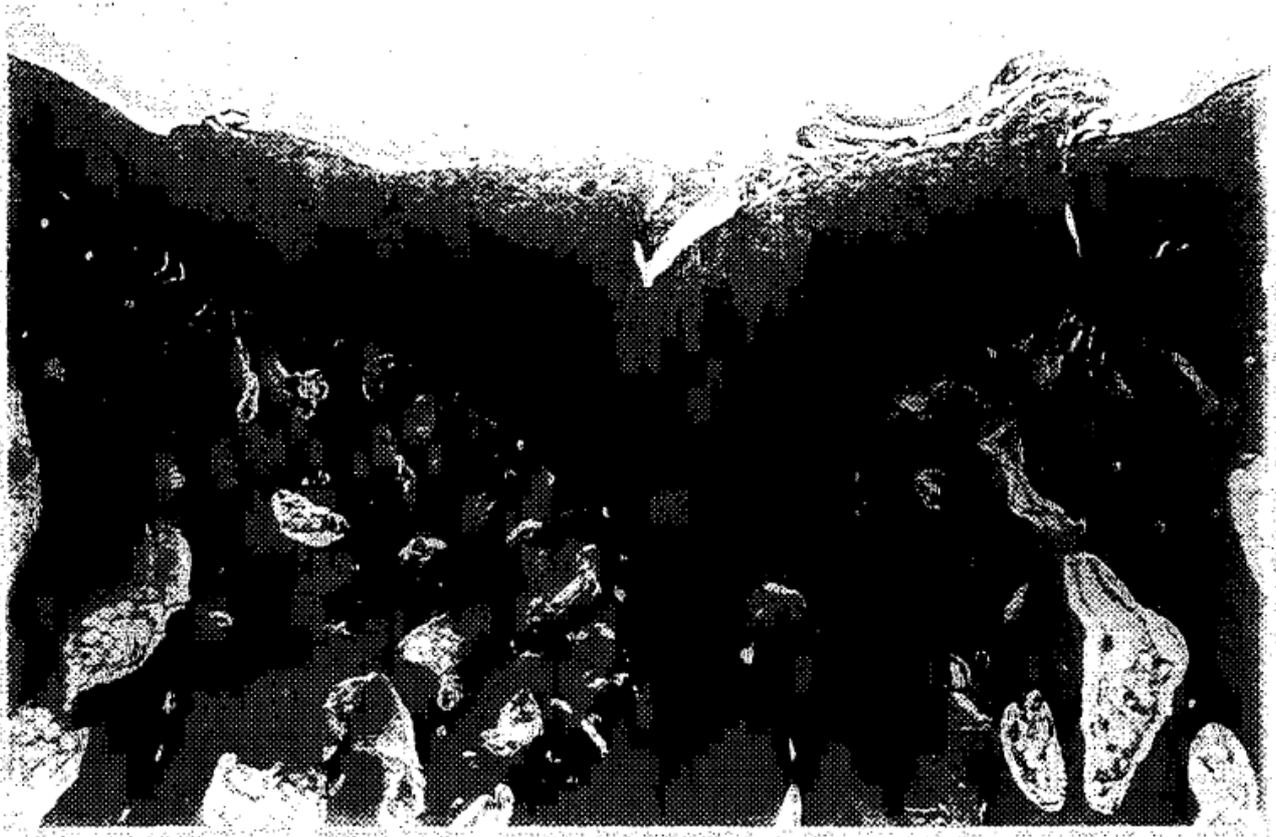


Figura 18 B). Una vista de baja potencia de un defecto no tratado-tratado (SIC), después de ocho semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. G198, izquierdo, EX1095-1R). Aunque hay tinción de safranina O en el tejido reparado, la degradación de las interfaces y la superficie de la reparación está más avanzada que en el defecto derecho. Se evidencia una menor formación de hueso subcondral y no hay organización de los condrocitos en columnas.

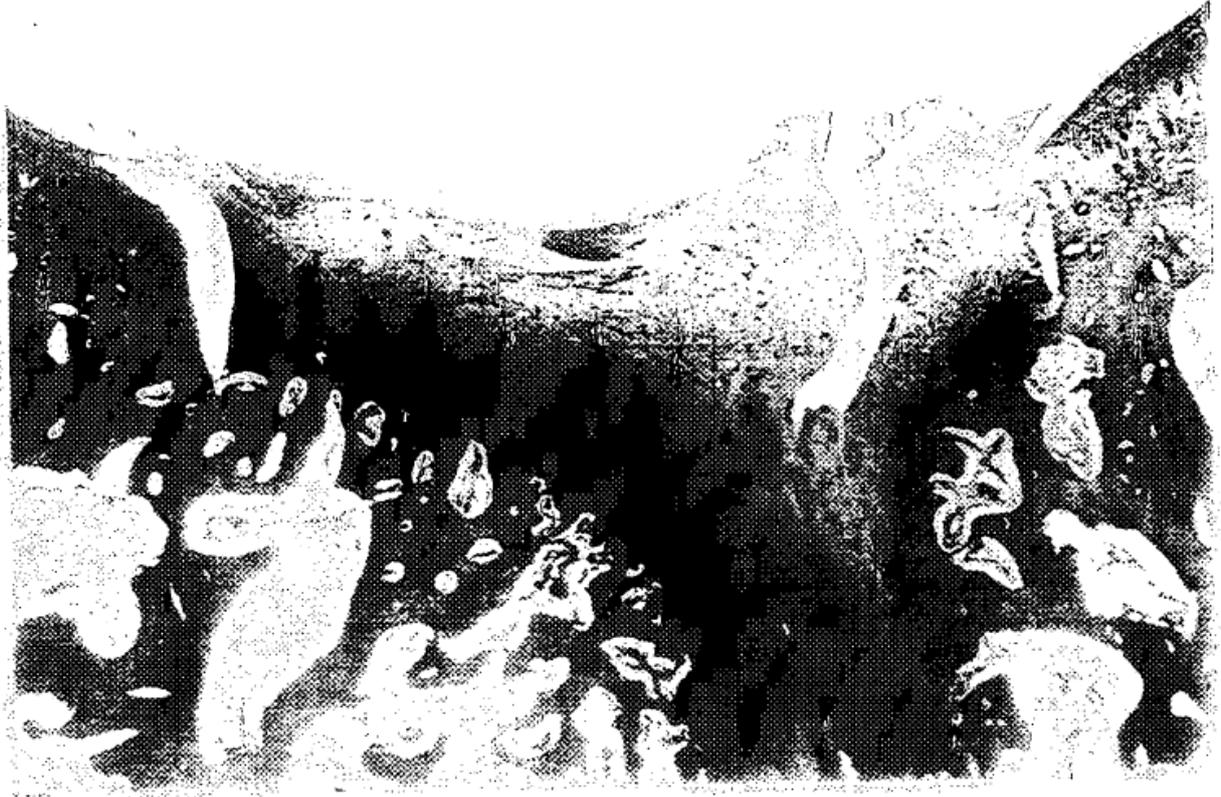


Figura 18 C). Una vista de baja potencia de un defecto tratado con ultrasonido, después de ocho semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. H153, derecho, EX1096-01R). El hueso subcondral se ha restaurado por completo. Sin embargo, el tejido reparado es más delgado que el cartílago adyacente intacto y no muestra evidencia del contenido de proteoglicanos en la matriz. La reparación está bien pegada en las interfaces del defecto.

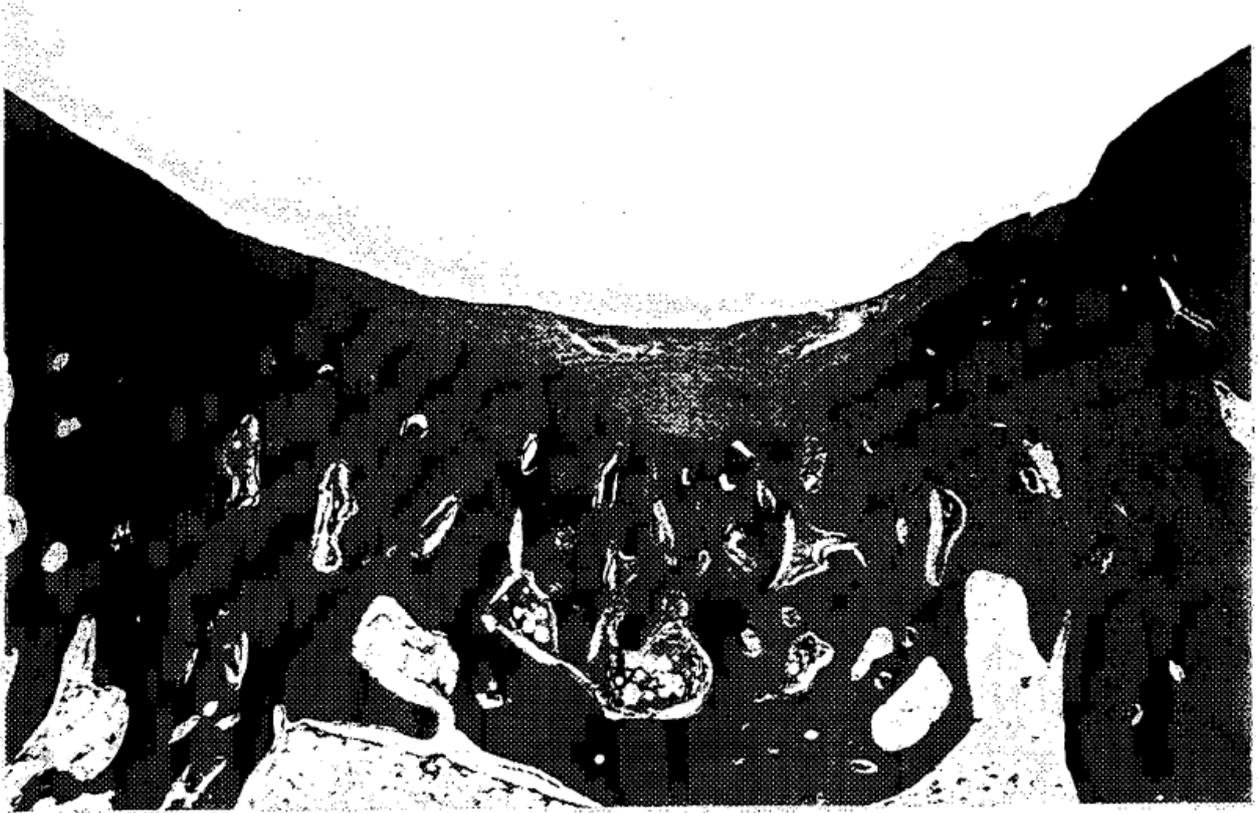


Figura 18 D). Una vista de baja potencia de un defecto no tratado, después de ocho semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. H153, izquierdo, EXI096-01R). En contraposición con el defecto derecho, el hueso subcondral no se ha restaurado por completo. Se ha producido la degeneración temprana de las interfaces y hay regiones hipocelulares presentes en el centro del defecto.



Figura 19 A). Una vista de baja potencia de un defecto tratado con ultrasonido, después de doce semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. H164, derecho, EXI096-01R). La intensidad de la tinción de safranina O del tejido reparado es casi idéntica a la del cartílago adyacente intacto. Los condrocitos que están dentro de la capa media del cartílago reparado tienen una disposición en columna, son robustos y produce proteoglicanos activamente.

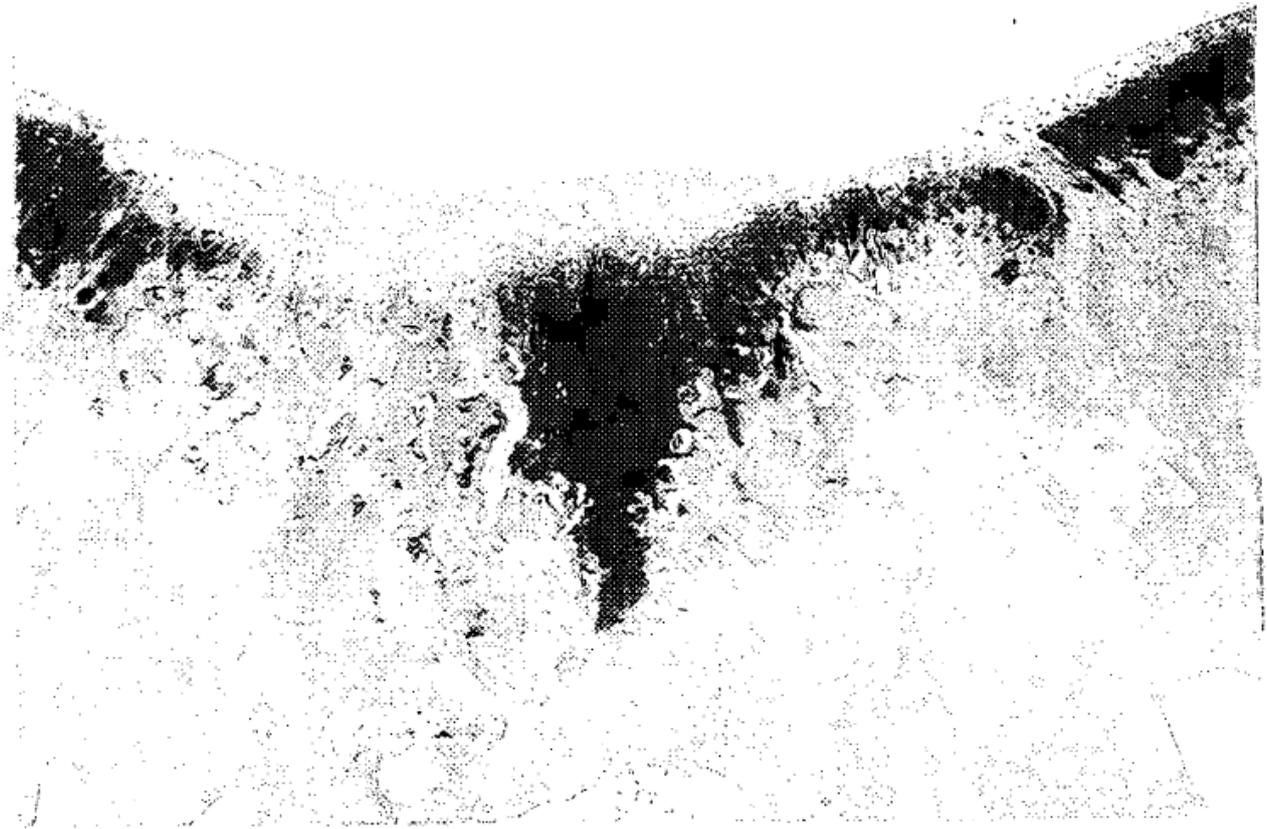


Figura 19 B) Una vista de baja potencia de un defecto no tratado-tratado (SIC), después de doce semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. H164, izquierdo, EXI096-01R). En contraposición con el defecto contralateral tratado con ultrasonido, hay escasa tinción de safranina O dentro del tejido reparado en esta sección. El espesor del cartílago reparado es aproximadamente el 50% del cartílago adyacente intacto. Los condrocitos tienen una disposición aleatoria.



Figura 19 C) Una vista de baja potencia de un defecto tratado con ultrasonido, después de doce semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. H157, derecho, EX1096-01R). El tejido reparado tiene una morfología casi normal de cartilago, pese a que hay un área más pequeña donde los condrocitos se han dispuesto más al azar. La reparación está bien pegada al cartilago adyacente intacto y se ha producido un escaso deterioro.



Figura 19 D) Una vista de baja potencia de un defecto no tratado-tratado (SIC), después de doce semanas de la operación. (Safranina O y verde rápido, aumento 8x. H157, izquierdo, EXI096-01R). Solo una capa superficial de tejido fibroso cubre el hueso subcondral. Queda una gran fisura a través del tejido fibroso en el hueso subcondral. No hay evidencia de ninguna regeneración activa del cartilago.

