



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE
REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN:

Ortopedia

"SUSTITUTO DE MENISCO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS
MENESECTOMÍAS PARCIALES EN PACIENTES JÓVENES:
COMPARACIÓN DE UN ANDAMIO SINTÉTICO CON Y SIN
CÉLULAS TRONCALES"

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

Ortopedia

P R E S E N T A:

Pedro Rojas Martínez

PROFESOR TITULAR

Dr. José Clemente Ibarra Ponce De León

ASESORES

D. EN C. Anell Olivos Meza

D. EN C. Carlos Landa Solís



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

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

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. JOSÉ CLEMENTE IBARRA PONCE DE LEÓN
PROFESOR TITULAR

DRA. ANELL OLIVOS MEZA
ASESORES CLÍNICO Y METODOLÓGICO

D. EN C. CARLOS LANDA SOLÍS
ASESOR METODOLÓGICO

DRA. SOCORRO CORTÉS GONZÁLEZ
ASESOR EN IMAGENOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

Primero antes quiero agradecerá dios por todo lo vivido, la enorme oportunidad de estar aquí, ahora y por lo que viene en el futuro, sin el nadie ni nada sería posible. Mi padre quien después de tantos desvelos y esfuerzos ve reflejado el fruto de todo el cariño y esfuerzo que invirtió, para el mi más sincera admiración, él es para mí una gran guía que me enseñó a no darme por vencido fácilmente, mi mama Araceli que donde quiera que esté, siempre está conmigo y desde allá sigue apoyándome y cuidándome, a mis abuelitos Pedro y Martha que me enseñaron de niño el amor y valor de la familia, a mis hermanas Isa y Arita que han sido mis compañeras y cómplices de la vida, también a Lupita que ha sido también parte fundamental de todo lo que soy. Gracias a mis tíos Martin, Jacobo†, Paty y Lily que siempre han tenido para mí una palabra de apoyo y aliento.

Agradezco al Dr. Clemente y a la Dra. Anell por darme su apoyo y confianza para continuar con este proyecto y a todos los maestros de este instituto que se han tomado el tiempo y esfuerzo por enseñarme lo que saben, créanme que he sido feliz en el instituto.

También quiero agradecer a todos los compañeros que han formado parte de la Guardia A (la mejor) por su compañerismo, a Maripaz que me ha dado su cariño y apoyo incondicional cuando más lo he necesitado, a Neto Millan que me acompañó en este proyecto y a todos mis compañeros del INR. También he encontrado a otra familia, la que se elige y en todos ellos están ustedes: Cesar Jiménez, Jaime Palos, Carlitos Arriaza, Jonathan Hernandez y Rodrigo Torres que siempre me han brindado su amistad sincera.

Gracias a la jefa Norma, Betty, Linda, Arinda, Vero y a todas las jefas del instituto por todo su apoyo, también al Dr. Zuluaga, a Paty y Violeta de resonancia que me apoyaron, ingeniería de tejidos, banco de sangre y laboratorio de biotecnología del INR LGII ya que sin ellos no se hubiera logrado este estudio; a todos aquellos que siempre creyeron en mí y me ayudaron a mejorar.

Gracias infinitas

ÍNDICE

| | |
|----------------------|----|
| Resumen | 6 |
| Introducción | 10 |
| Materiales y métodos | 15 |
| Resultados | 18 |
| Discusión | 21 |
| Conclusión | 22 |
| Anexos | 23 |
| Bibliografía | 33 |

“SUSTITUTO DE MENISCO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MENISECTOMÍAS PARCIALES EN PACIENTES JÓVENES: COMPARACIÓN DE UN ANDAMIO SINTÉTICO CON Y SIN CÉLULAS TRONCALES”

Rojas P¹, Olivos-Meza A¹, Palestino-Lara M¹, Millan-Osuna CE², Velasquillo-Martínez C³, Landa-Solís C⁴, Gómez-García R⁴, Ibarra-Ponce de León JC¹

¹ Servicio de Ortopedia del Deporte y Artroscopia, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, Ciudad de México. ² Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, Ciudad de México, Mexico. ³ Subdirección de Investigación Tecnológica, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, Ciudad de México. ⁴ Unidad de Ingeniería de Tejidos, Terapia Celular y Medicina Regenerativa, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, Ciudad de México.

RESUMEN

Antecedentes. El número de cirugías artroscópicas relacionadas con el menisco ha ido en aumento debido al incremento de la edad y a la mayor actividad física de la población. La lesión de los meniscos, usualmente es resultante del trauma o lesiones deportivas. La menisectomía parcial es el procedimiento de elección para las lesiones meniscales, mejorando el dolor y la función, sin embargo, se ha demostrado que es un factor de riesgo para la osteoartritis (OA) de rodilla. Un constructo biodegradable de poliuretano sembrado con células troncales movilizadas fue diseñado para sustituir la porción de menisco retirado en la menisectomía, ofreciendo un tratamiento para las lesiones meniscales irreparables.

Objetivo. Determinar si el constructo de menisco de poliuretano sembrado con células troncales movilizadas tiene mayor eficacia y seguridad para la protección del cartílago articular en rodillas con lesiones meniscales irreparables en contra del uso de un constructo de menisco de poliuretano acelular.

Métodos. Se realizó un estudio prospectivo con 12 pacientes, los cuales contaban con el antecedente de menisectomía parcial o lesión meniscal irreparable. El implante se colocó de forma artroscópica (6 con células troncales y 6 sin células troncales). Se hizo un seguimiento con mapeo cartigram T2 y escalas (Lysholm, Tegner, IKDC, KOOS, Kujala) prequirúrgicos y a los 3 y 6 meses posquirúrgicos..

Resultados. Estudiamos a 12 pacientes, de los cuales 6 fueron del grupo que se

les colocó el constructo de poliuretano sembrado con células troncales y 6 del grupo a los cuales se les colocó el constructo sin células troncales. La edad promedio del grupo de células troncales fue de 41.5 años y 33.1 años del grupo sin células troncales. En el mapeo cartigram T2 encontramos un promedio prequirúrgico femoral de 47.95 y tibial 45.70, a los 6 meses de 48.44 femoral y 44.22 tibial en el grupo de células, en el grupo de sin células obtuvimos una media prequirúrgica femoral de 47.62 y tibial 43.96, a los 6 meses de 48.01 femoral y 44.87 tibial. En las escalas Tegner se encontró una media inicial de 2.67 y de 3.83 a los 6 meses del grupo celular, en el grupo sin células fue de 7 y 3.67 en la escala inicial y a los 6 meses respectivamente. En IKDC subjetivo se obtuvo un promedio prequirúrgico de 64.16 en los de células y de 59.38 en el de sin células, a los 6 meses fue de 60.55 en el celular y 51.15 en el acelular.

Discusión. En este estudio no encontramos una diferencia significativa entre el grupo de pacientes que se les implanto el constructo sembrado con células troncales contra aquellos que solo se les coloca el constructo sin células, sin embargo, hay estudios previos in vitro que demuestran que hay una mejor protección del cartílago articular cuando se coloca el constructo sembrado con células troncales en contra de la colocación de un constructo acelular.

Conclusiones. Se requiere un mayor tiempo de seguimiento y una segunda vista artroscópica para poder determinar si el constructo de poliuretano sembrado con células troncales tiene mayor seguridad y eficacia para la protección del cartílago articular, en lugar del uso de un constructo de poliuretano sin células troncales.

Palabras clave: Osteoartritis de rodilla, menisco, constructo, poliuretano, células troncales.

ABSTRACT

Background. The number of arthroscopic surgeries related to the meniscus has increased due to increment in age and more physical activity of the population. The meniscus tear, usually is the result of trauma or sports injuries. The partial meniscectomy is the gold procedure for meniscus tear, diminishing pain and improving function, on the other hand, this has showed a risk factor for knee osteoarthritis (OA). A polyurethane biodegradable scaffold seeded with mobilized stem cells was designed to substitute the portion of the removed meniscus during the meniscectomy, offering a treatment for irreparable meniscus tear.

Objetive. Determine if the polyurethane meniscal scaffold seeded with mobilized stem cells are more effective and safe to protect the articular cartilage in knees with irreparable meniscus tear against the use of a polyuerethane meniscal scaffold without cells.

Methods. A prospective study was performed with 12 patients, which all showed background of partial meniscectomy or an irreparable meniscus tear. The scaffold was implanted arthroscopically (6 with stem cells and 6 without stem cells). A fallow throw was made with magnetic resonance imaging (MRI) ultrashort echo time (UTE)-T2 mapping and scales (Lysholm, Tegner, IKDC, KOOS, Kujala) before surgery and at 3 and 6 months after the surgery.

Results. We study 12 patients, 6 were from the group with the polyurethane scaffold seeded with stem cells and 6 were from the group without stem cells. The mean age of the cellular group was 41.5 years and 33.1 years in the group without cells. We found in the UTE-T2 mapping the mean femoral before the surgery was 47.95 and the tibial was 45.70, in the following of 6 months was 48.44 for femoral side and 44.22 for tibial side in the group with stem cells, we obtained a mean in the acellular group before the surgery of 47.62 on femoral side and 43.96 on tibial side, in the following of 6 months was 48.01 for femoral side and 44.87 for tibial side. In the Tegner scale we got an initial mean in the cellular group of 2.67 and 3.83 in the 6 months, in the acellular group we found 7 for the initial scale and 3.67 for the 6 months scale. In the subjective IKDC scale we got a mean before the

surgery of 64.16 in the cellular group and 59.38 in the acellular, in the following 6 months was 60.55 in group with stem cells and 51.15 in the group without stem cells.

Discussion. In this study, we did not find a significant difference within the group of patients treated with the polyurethane meniscal scaffold seeded with mobilized stem cells against the group that only uses the polyurethane meniscal scaffold without cells, nevertheless, there are in vitro studies that show a better articular cartilage protection using a polyurethane meniscal scaffold seeded with stem cells instead using an acellular polyurethane meniscal scaffold.

Conclusion. We need more following time and an arthroscopic second look to determine if the polyurethane meniscal scaffold seeded with stem cells are more effective and safe to protect the articular cartilage in knees with irreparable meniscus tear than the use of a polyurethane meniscal scaffold without cells

Keywords. Knee osteoarthritis, meniscus, scaffold, polyurethane, stem cells.

INTRODUCCIÓN

La importancia de un menisco sano, está bien establecida para la función de la rodilla. ¹ Los meniscos actúan como un relleno articular, compensando la incongruencia que existe entre la superficie articular femoral y tibial. Al encontrarse en esta zona, evitan el pinzamiento capsular y sinovial durante el movimiento de flexión-extensión. El menisco tiene la función de lubricar la articulación, ayudando a distribuir el líquido sinovial por toda la articulación, nutre el cartílago articular, contribuye a la estabilidad principalmente rotatoria, distribuye la carga, absorbe impacto y mejora la propiocepción.

Los meniscos son semilunas, que cubren de la mitad a las dos terceras partes de la superficie articular del platillo tibial. Están formados por fibrocartílago, compuesto en un 70% de agua y de 60 a 70% de colágeno (90% tipo I) ², proporcionando una gran elasticidad y capacidad de soporte de compresión.

Los bordes periféricos de los meniscos son convexos, fijos y se unen a la superficie interna de la cápsula articular de la rodilla, excepto en la zona lateral donde se interpone el poplíteo. Los bordes internos son cóncavos, finos y no tienen inserciones.

El menisco interno tiene forma de C, el cuerno anterior se une a la eminencia intercondílea y al ligamento cruzado anterior, el cuerno posterior se inserta anterior a la inserción del ligamento cruzado posterior por detrás de la eminencia intercondílea. El menisco lateral tiene una forma más circular y cubre hasta las dos terceras partes del platillo tibial subyacente, su cuerno anterior está unido a la tibia por su parte medial delante de la eminencia intercondílea, el cuerno posterior se inserta en la cara posterior de la eminencia intercondílea y delante de la inserción posterior del menisco medial, a la vez, se une al fémur a través del ligamento de Wrisberg y Humphry.

El aporte vascular de los meniscos medial y lateral se origina sobre todo de los vasos lateral y medial de la rodilla. Las ramas de estos vasos dan lugar al plexo

capilar perimeniscal dentro de la sinovial y tejido capsular, el cual irriga del 10 al 30% del borde periférico del menisco, en su unión a la cápsula articular². El aporte sanguíneo periférico es capaz de producir una respuesta reparativa similar a la observada en otros tejidos conjuntivos. Miller, Warner y Harner dividieron por zonas a los meniscos, según por su vascularidad: roja (totalmente dentro del área vascular), roja-blanca (en el borde del área vascular) y blanca (dentro del área avascular), de acuerdo a éstas zonas se determina el potencial de cicatrización tras una lesión meniscal. Una lesión en la zona no vascularizada blanca, no cicatrizará, solamente tendrá respuesta reparativa en un 10-25% las lesiones que se encuentran en la zona vascularizada roja, promoviendo una cicatriz fibrovascular que madurará a fibrocartílago¹.

La rodilla es la articulación con mayor vulnerabilidad para lesionarse en la gente joven y activa. El 15% de las lesiones de esta articulación involucran el menisco³. Las lesiones traumáticas de los meniscos se producen con más frecuencia por la rotación mientras la rodilla flexionada se desplaza hacia extensión.

Se han propuesto numerosas clasificaciones de las lesiones meniscales, la mayoría de ellas se basan en el tipo de lesión que se encuentra en la cirugía, estas son: radial (transversa), oblicua, horizontal, vertical (longitudinal), compleja y en asa de balde (longitudinal completa). La localización más frecuente es el cuerno posterior, y la rotura más frecuente es la longitudinal.

Se sabe que los meniscos soportan significativas fuerzas de apoyo o de transmisión de carga, de un 40-60% del peso corporal en posición erecta, por tal motivo, si los meniscos normales e intactos disipan las cargas compresivas sobre el cartílago articular, una lesión meniscal favorece el desarrollo y progresión de una OA de rodilla temprana⁴.

El tratamiento de un paciente con lesión meniscal se basa en disminuir el dolor durante las actividades diarias, mejorar la función y prevenir la progresión de osteoartritis.

La menisectomía parcial es la cirugía ortopédica más común². El cirujano ortopeda aborda las lesiones del menisco con el interés de preservar la mayor cantidad de tejido posible, por la asociación directa con osteoartritis de rodilla^{8,9}.

La menisectomía medial disminuye el área de contacto entre el 50 y 70% y aumenta la carga en un 100%. La menisectomía lateral disminuye el área de contacto entre un 40 y 50%, aumentando la carga entre un 200 a 350% debido a la relativa convexidad de la superficie articular de la meseta externa. Por esto, los meniscos son importantes para reducir la carga sobre el cartílago articular, evitando la lesión mecánica de los condrocitos y de la matriz extracelular³.

Los estudios radiológicos y de IRM, tras una menisectomía, suelen demostrar estrechamiento del espacio articular, el aplanamiento del cóndilo femoral, la formación de osteofitos, degeneración de cartílago, tejido blando y hueso subcondral. En un estudio retrospectivo se analizaron a 29 pacientes a los que se les realizó una menisectomía medial o lateral de manera artroscópica, se encontró en un seguimiento a los 5 años posoperatorios lesiones condrales grado 2 a 4, de la clasificación de Outerbridge, en un 64% del compartimento medial y en un 33% del compartimento lateral³. Se ha demostrado un riesgo relativo elevado de 6 a 8 veces para el desarrollo de OA de rodilla radiográficamente, en pacientes con menisectomía, comparados a controles no operados. También se ha descrito mayor asociación de OA en menisectomías totales que en menisectomías parciales⁵⁻⁷.

Se espera que posterior a realizar una menisectomía, el paciente logre retornar a sus actividades deportivas de alto nivel, sin embargo, se ha demostrado que la menisectomía reduce la longevidad de la carrera del atleta.

El tratamiento ortopédico de un paciente con deficiencia meniscal se basa en disminuir el dolor durante las actividades diarias, mejorar la función y prevenir la progresión de osteoartritis. Esto puede ser logrado con un manejo conservador a base de modificación de actividades, pérdida de peso, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), terapia física e infiltración con

corticoesteroides o viscosuplementación con ácido hialurónico². El uso de infiltración con plasma rico en plaquetas, aspirado de médula ósea y células troncales mesenquimales aunado a reparación quirúrgica de menisco continúa siendo controversial.

El manejo quirúrgico preferido de las lesiones meniscales es la reparación meniscal, sin embargo, no siempre es posible, principalmente en las lesiones localizadas en la zona blanca lo que lleva frecuentemente a realizar una remodelación de la zona dañada¹.

Otras opciones quirúrgicas para insuficiencia meniscal son el trasplante de aloinjerto de menisco, osteotomía tibial alta y osteotomía femoral distal, lo cual ofrece una mejor estabilidad biomecánica y estabilidad de rodilla en pacientes postmenisectomizados, sin embargo, se puede complicar con fractura, no unión, patela baja, síndrome compartimental, infección y trombosis venosa profunda^{1,2}.

El trasplante de menisco homólogo (cadavérico) es un método empleado para aliviar los síntomas de los pacientes con síndrome postmenisectomía. La gran mayoría de los estudios muestra una mejora en las escalas de percepción de la rodilla en cuanto a dolor, función y capacidad de realizar actividades¹⁰⁻¹³. El menisco trasplantado, tiene diferencias contra el menisco nativo. Las propiedades mecánicas disminuyen, tienen menor celularidad del huésped que un menisco nativo, la capacidad de autorrepararse disminuye, puede generar eventos adversos de rechazo inmune sutil hasta severo¹⁰.

Un constructo sintético avascular biodegradable compuesto de poliuretano, fue diseñado para tratar a los pacientes con lesiones meniscales parciales irreparables. Verdonk et al., publicaron el primer seguimiento a 24 meses de 52 pacientes con menisectomía parcial a los cuales se les sustituyó el defecto meniscal con el constructo de poliuretano, donde observaron que un 90% de los pacientes presentó una estabilización del cartílago articular, lo cual sugiere que el implante protege en contra de la degeneración de cartílago articular³. Estudios demuestran que el implante mejora la función de la rodilla y reduce el dolor en

pacientes con deficiencia parcial de menisco en un seguimiento a 5 años post-implante, demostrando ser condroprotector⁴.

Inicialmente el constructo de poliuretano fue desarrollado para reemplazo total de menisco, sin embargo, estudios realizados en perros arrojaron mejores resultados cuando se realiza un reemplazo parcial de menisco sobre un reemplazo total de menisco. En otros estudios de reemplazo parcial de menisco realizados en bovinos, se observó que favorece el crecimiento de tejido fibroso en la zona del defecto sin causar daño del cartílago articular³.

Previos estudios han demostrado que las células meniscales cultivadas en polímeros de ácido poliglicólico (PGA) tienen la capacidad de formar un tejido avascular y/o vascularizado similar al menisco cultivado en un biorreactor¹⁴, pero la utilidad clínica y de prevención de osteoartritis no ha sido probada. Más aún, un inconveniente de los cultivos celulares de células meniscales es que requiere dos etapas de cirugía para la aplicación de un implante, aumentando el riesgo y los costos para el paciente.

La sustitución de tejido de menisco con células troncales mesenquimales autólogas es un tema de intenso estudio. Ofrece ventajas logísticas, ya que permite tomar células fuera de quirófano, cultivarlas, proliferarlas y caracterizarlas para situarlas en un implante tridimensional en forma de menisco e implantarlas en un solo tiempo¹⁵⁻¹⁷.

Las células troncales tienen una amplia aplicación en el terreno de ingeniería de tejido y medicina regenerativa. Éstas células pueden diferenciarse en múltiples líneas celulares, por lo cual, pueden aplicarse para diferentes condiciones patológicas, incrementando la celularidad y mejorando el proceso de curación¹⁹.

Existen tres bases teóricas para el uso de células troncales en ortopedia: 1) toma de biopsia de médula ósea, el cual es cultivado en laboratorio y posteriormente implantado en zona de lesión; 2) aspirado de médula ósea, implantando el concentrado obtenido en la zona de lesión; 3) movilización de células troncales y

otros precursores de médula ósea (CD34+ células hematopoyéticas) a la sangre periférica, utilizando factores de crecimiento sintéticos (Filgrastim) , los cuales estimulan la formación de colonias de granulocitos¹⁹.

La aplicación de las células troncales al sitio de lesión puede ser por inyección directa de células en suspensión o a través de un constructo tridimensional al cual se le siembran las células prediferenciadas¹⁹.

En estudios preclínicos en ratas con menisectomía parcial, demuestran regeneración del menisco posterior a una inyección intraarticular de células troncales autólogas, en donde se observó el crecimiento de fibrocartílago similar al menisco nativo¹⁹.

Estudios in vitro, han logrado obtener tejido similar a menisco cultivando células troncales en constructo hecho de colágena tipo I, en presencia de factores de crecimiento²⁰. Mejores resultados se han observado al obtener tejido similar a menisco posterior a utilizar células troncales y constructos, comparados con aquellos que solo usan constructos acelulares o implantes sembrados con plasma rico en plaquetas. Estos resultados confirman un rol importante de las células troncales en la regeneración de tejido meniscal, favoreciendo una protección al cartílago articular¹⁹.

MATERIALES Y MÉTODOS

En acuerdo con los principios y directrices que establece las buenas prácticas clínicas de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el reglamento de la ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, adoptada por la 18° deg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki 1964) revisada por la 29° deg; Asamblea Médica Mundial (Tokio 1975) y enmanada por la 35° deg; Asamblea Médica Mundial (Venecia 1983) y la 41° Asamblea Médica Mundial (Hong Kong 1989), donde debe prevalecer el

bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, este protocolo se llevará con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto por la integridad física de los pacientes involucrados para la obtención de resultados válidos y aplicables a nuestra población de estudio.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y analítico. Reclutamos a pacientes secuenciales pertenecientes al servicio de ortopedia del deporte y artroscopia del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INR LGII) los cuales contaban con el antecedente de lesión meniscal parcial irreparable o menisectomía parcial o subtotal previa.

Se estudiaron 12 pacientes los cuales contaban con los siguientes criterios: autorización de consentimiento informado, lesión irreparable de menisco con borde meniscal intacto o menisectomía parcial o subtotal previa, madurez esquelética, edad de 18 a 55 años, antecedente quirúrgico de no más de 3 cirugías previas de menisco. Se excluyeron a los pacientes con defecto de borde meniscal, múltiples áreas de pérdida parcial de menisco, presencia de genuvaro o genuvalgo clínico e IMC mayor a 35.

Se realizó una historia clínica completa y se tomaron muestras de suero de 63 ml y laboratorios clínicos donde se buscó descartar antecedentes de cáncer, artritis reumatoide y adecuada celularidad en la biometría hemática. Una vez confirmado lo anterior, se aplicó 300 mcg de Filgrastim intramuscular, en región deltoidea, durante 3 días consecutivos. El Filgrastim es una sustancia que estimula la formación de colonias de granulocitos, movilizando las células troncales al torrente sanguíneo. De los efectos secundarios que se pueden encontrar con la aplicación de Filgrastim es mialgias, artrialgias, dolor esternal, dolor en crestas iliacas, cansancio, los cuales ceden con la ingesta de analgésicos. Los riesgos mayores de este medicamento son ruptura esplénica y vasculitis, sin embargo, se han reportado con poco riesgo.

Al siguiente día de haber completado las tres aplicaciones del Filgrastim, se toma una unidad de sangre periférica de 400 ml en banco de sangre del INR LGII, la cual se fraccionó en paquete globular, unidad de plasma y remanente. Se envió el remanente de la muestra (buffy coat) de aproximadamente 50 ml, a la unidad de biotecnología, en donde bajo condiciones de esterilidad, la muestra se procesó en un equipo de separación de células mononucleares (biosafe). Una vez obtenida las células mononucleares, se marcan con un anticuerpo anti-C90 (Miltenyi, cat. 130-042-303) el cual las recubre con perlas superparamagnéticas y a través de columnas de separación LS (Miltenyi, cat. 130-096-253) se aisló la población de células C90 positivas, en un promedio de 75 millones de células.

Una vez obtenida la diferenciación de las células troncales (CD90) se cultivaron por 15 días en medio de DMEM suplementado con un 10% de la muestra de suero obtenida del paciente al inicio del estudio. Transcurrido el tiempo del cultivo, las células se sembraron en el constructo de poliuretano, aproximadamente 20 millones de células troncales, sellándose con un pegamento de fibrina y se envió a cultivo por dos días más para favorecer la consolidación del constructo con células troncales.

Completando todo el proceso anterior, se procede a implantar de manera artroscópica dicho constructo (6 con células troncales y 6 sin células troncales). Se colocó al paciente en mesa quirúrgica en posición de decúbito supino, bajo efecto anestésico se realizó asepsia y antisepsia de miembro pélvico deseado, se cubrió con campos estériles, delimitando la zona quirúrgica. Se realiza infiltración articular con lidocaína al 2% (Fig. 1), para luego realizar los portales convencionales para rodilla, anterolateral y anteromedial (Fig. 2). Comenzamos una exploración artroscópica de rodilla (Fig. 3), posteriormente, se procedió a realizar un desbridamiento y escarificación de la lesión meniscal y/o de los bordes del menisco estable que se dejó posterior a la escisión meniscal previa (Fig. 4 y 5). Una vez realizado el desbridamiento, se coloca una cánula de 10 mm a través de

portal medial o lateral, según el compartimento de rodilla a trabajar, se mide con una regla flexible el defecto meniscal (Fig. 6) y se realizan marcas de la medida deseada en el constructo. Se corta constructo a la medida deseada y se introduce a través de la cánula (Fig. 7). Una vez que el constructo fue colocado en el defecto meniscal (Fig. 8 y 9), se realiza su fijación con dos anclas capsulomeniscales y un ancla del constructo al menisco nativo con técnica todo dentro. Se valora adecuada colocación de constructo y se realiza flexión-extensión de rodilla para determinar correcta sujeción del mismo. Se realiza cierre con vycril 3-0 de portales (Fig. 10).

Los riesgos que tenemos al implantar el constructo de poliuretano son crecimiento anormal de tejido reparado, bloqueo articular, edema, derrame articular, rigidez articular, falta de integración del constructo, además de los riesgos propios de cualquier cirugía (infección, lesión nerviosa y vascular, eventos adversos relacionados con la anestesia).

A todos los pacientes se les citó dos semanas después del evento quirúrgico para retiro de puntos. Se les realizó un seguimiento con mapeo cartigram T2 y con escalas (Lysholm, Tegner, IKDC, KOOS y Kujala) prequirúrgicos y a los 3 y 6 meses posquirúrgicos.

RESULTADOS

De los 12 pacientes estudiados 6 fueron del grupo que se les colocó el constructo de poliuretano sembrado con células troncales y 6 del grupo a los cuales se les colocó el constructo sin células troncales. Se estudiaron a 10 hombres (83.3%) y 2 mujeres (16.7%). La edad promedio del grupo de células troncales fue de 41.5 años y 33.1 años del grupo sin células troncales, la media de peso en el grupo con células fue de 74.83 kg y en el grupo sin células de 84.67 kg, el promedio de talla fue de 167.5 cm en los pacientes implantados con células troncales y de 178 cm

en los que no se les implantó células, la media de IMC fue de 26.8 en el grupo acelular y de 26.6 en el grupo celular (Tabla 1).

Del total de rodilla afectadas fueron 8 derechas (66.7%) y 4 izquierdas (33.3%), de las derechas fueron 3 (37.5%) en el grupo con células troncales y 5 (62.5%) del grupo sin células troncales y 3 (75%) izquierdas en el grupo celular y 1 (25%) en el grupo acelular; encontramos 11 (91.7%) meniscos mediales afectados, de los cuales 6 (54.5%) fueron del grupo con células y 5 (45.5%) de los de sin células, y solo encontramos 1 (8.3%) menisco lateral en el total de casos del estudio el cual se localiza en el grupo de sin células troncales. La porción meniscal que se encontró más afecta fue el cuerno posterior y cuerpo en un total de 10 (83.3%) casos, de los cuales fueron 6 (60%) del grupo celular y 4 (40%) del grupo acelular, se encontró afección del cuerno anterior y cuerpo en 1 (16.7%) caso y del cuerpo en 1 (16.7%) caso, ambos del grupo de sin células troncales. Se observó lesión del ligamento cruzado anterior en 4 (33.3%) pacientes, todos ellos del grupo acelular, no se registró ninguna lesión de ligamento cruzado posterior. Encontramos 7 (58.3%) pacientes con lesión condral, 5 (71.4%) del grupo con células troncales y 2 (28.6%) en el grupo de sin células troncales, de éstas lesiones condrales 5 (71.4%) fueron grado IV de Outerbridge, 1 (14.3%) grado III y 1 (14.3%) grado I. La media del tamaño de lesión condral fue de 7.7 mm en el grupo celular y de 95 mm del grupo acelular. El promedio del tamaño de lesión meniscal fue de 4.41 cm en el grupo con células y de 5.75 cm en el grupo sin células (Tabla 1).

Observamos un promedio del mapeo cartígrafo T2 prequirúrgico (Fig. 11-14) de 47.95 femoral y 45.7 tibial en el grupo de células troncales y de 47.62 femoral y 43.96 del grupo sin células troncales; a los 3 meses encontramos una media femoral de 51.48 en el grupo de células y de 47.74 en el grupo sin células y una media tibial de 46.37 y 43.83 del grupo de células y de sin células respectivamente; al seguimiento de 6 meses posquirúrgico el promedio de mapeo

cartigram T2 fue de 48.44 femoral y 44.22 tibial en el grupo celular y de 48.01 femoral y 44.87 tibial en el grupo acelular (Tabla 2).

El promedio encontrado en los resultados de la escala Tegner antes de la lesión fue de 5.67 y de 7.0 en el grupo con células troncales y en el grupo sin células troncales respectivamente, prequirúrgico se obtuvo un puntaje de 2.67 en los de células y de 4.50 en los de sin células, a los 3 meses fue de 2.50 en los de células y de 2.67 en los de sin células, a los 6 meses encontramos una media de 3.83 en el grupo celular y 3.67 en el grupo acelular (Tabla 3).

La media encontrada en la escala Lyshholm previo al evento quirúrgico fue de 2.67 en el grupo con células troncales y de 4.50 en el grupo sin células troncales, a los 3 meses se encontró una media de 2.50 en el grupo con células y de 2.67 en el grupo sin células, a los 6 meses fue de 3.83 y 3.67 del grupo celular y acelular respectivamente (Tabla 3).

En la escala Kujala obtuvimos un promedio prequirúrgico de 72 del grupo celular y de 73.33 del grupo acelular, a los 3 meses encontramos un puntaje promedio de 59.5 en el grupo con células troncales y de 57.83 del grupo sin células troncales, a los 6 meses fue de 73.5 de los con células y de 67.16 de los de sin células (Tabla 3).

Otra escala que fue valorada fue la IKDC tanto la subjetiva como la objetiva, en la subjetiva encontramos una media prequirúrgica de 64.16, a los 3 meses de 50.20 y a los 6 meses de 60.55 del grupo celular, del grupo acelular obtuvimos una media antes de la cirugía de 59.38, a los 3 meses de 46.7 y a los 6 meses de 51.15 (Tabla 3); en tanto en el IKDC objetivo del grupo con células troncales encontramos a 4 pacientes con calificación A y a 2 con calificación B antes de su cirugía, a los 3 meses fue una calificación A en 1 paciente y una B en 5 pacientes, a los 6 meses se obtuvo a 3 pacientes con calificación A y a 3 con calificación B, en el grupo sin células troncales se encontraron una calificación A prequirúrgica en 1

caso y una calificación B en 5 casos, a los 3 meses se obtuvo en 3 casos una calificación A, en 2 casos una calificación B y en 1 caso una calificación C, a los 6 meses el resultado fue de 3 pacientes con calificación A y de 3 con calificación B (Tabla 4).

En la escala KOOS se obtuvo un puntaje promedio en la sección de síntomas previo al procedimiento quirúrgico de 80.36, a los 3 meses de 75.61 y a los 6 meses de 89.28 del grupo con células troncales, en tanto que en el grupo de sin células troncales encontramos un promedio prequirúrgico de 74.40, a los 3 meses de 69.65 y a los 6 meses de 75.01; en la sección de dolor se encontró una media antes de la cirugía de 79.63 en el grupo celular y de 75.91 en el grupo sin células, a los 3 meses fue de 73.63 en el de células y de 69.91 en el de sin células, a los 6 meses obtuvimos un promedio de 90.18 y de 82.76 tanto en el grupo celular y en el acelular respectivamente; en la sección de actividades diarias encontramos una media prequirúrgica de 82.60 en el grupo con células troncales y de 83.30 en el grupo sin células troncales, a los 3 meses de 75.50 en el de células y de 70.35 en el de sin células, a los 6 meses fue de 90.18 en el grupo celular y 82.76 en el acelular; los puntajes promedios de la sección de actividades diarias antes de la cirugía fue de 65 en el grupo celular y de 52.5 del grupo sin células, a los 3 meses de 35 en el de células y de 37.5 en el de sin células, a los 6 meses 63.33 en el celular y 53.33 en el acelular; en tanto que en la sección de calidad de vida encontramos una media prequirúrgica de 45.85, a los 3 meses de 38.56 y a los 6 meses de 51.06 del grupo con células troncales, en el grupo acelular se encontró un promedio antes de la cirugía de 33.36, a los 3 meses de 43.76 y a los 6 meses de 44.81 (Tabla 5).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una diferencia no significativa en las escalas (KOOS, Kujala, Lysholm, Tegner e IKDC) y en las mediciones del mapeo cartigram T2 entre los pacientes que presentan una menisectomía previa y/o

lesión meniscal irreparable que fueron tratados con la colocación de un constructo de poliuretano sembrado con células troncales contra los implantados con el constructo sin células troncales con un seguimiento a 6 meses. Estudios previos realizados por Verdonk et al⁴, demuestran que el constructo de poliuretano acelular que se coloca a los pacientes con lesión meniscal irreparable presentan una mejoría significativa de acuerdo a las escalas prequirúrgicas y postquirúrgicas a 5 años, tanto KOOS, IKDC subjetivo y la escala visual análoga, a la vez encuentran una mejoría del cartílago articular a los 2 años de seguimiento, sin embargo, encuentran un deterioro del cartílago luego de los 5 años de seguimiento. Marmotti et al¹⁹, demuestra en estudios in vitro mejores resultados a la colocación de constructos con células troncales en contra de los constructos sin células troncales, favoreciendo la protección del cartílago articular.

CONCLUSIÓN

El constructo de poliuretano sembrado con células troncales para implante de menisco ofrece una alternativa para el tratamiento de una lesión meniscal irreparable, donde se demuestra mejoría en el funcionamiento de la rodilla y disminuye el dolor en el paciente. Lo anterior ayuda a estabilizar las lesiones condrales y disminuye su progresión extendiendo la vida de la articulación. Su colocación artroscópica ofrece una recuperación más temprana del paciente. Se requiere un seguimiento de mayor tiempo y una segunda visión artroscópica para lograr determinar si existen un mejoramiento significativo entre los pacientes a los cuales se les coloca el constructo de poliuretano sembrado con células troncales contra los pacientes que solo se les coloca el constructo de poliuretano acelular.

ANEXOS

A. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO



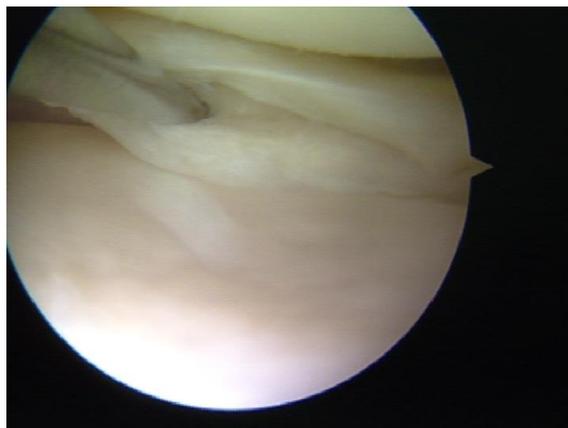
(Fig. 1) Infiltración de la rodilla, previo a realizar portales artroscópicos



(Fig. 2) Realización de portales (anterolateral)



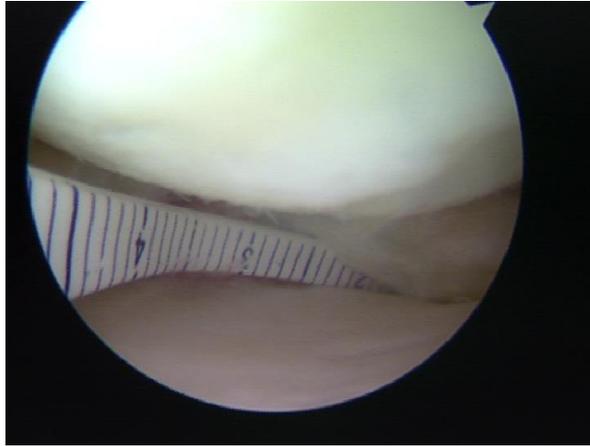
(Fig. 3) Navegación artroscópica por portal anterolateral



(Fig. 4) Lesión meniscal irreparable



(Fig. 5) Desbridamiento de lesión meniscal



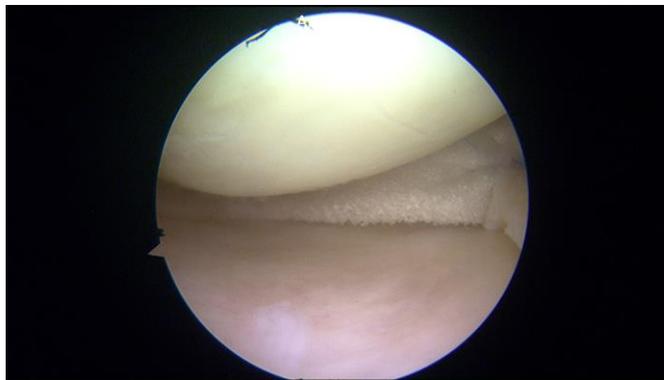
(Fig. 6) Medición de defecto meniscal con regleta flexible



(Fig. 7) Medición y corte del constructo de poliuretano



(Fig. 8) Colocación del constructo sembrado con células troncales

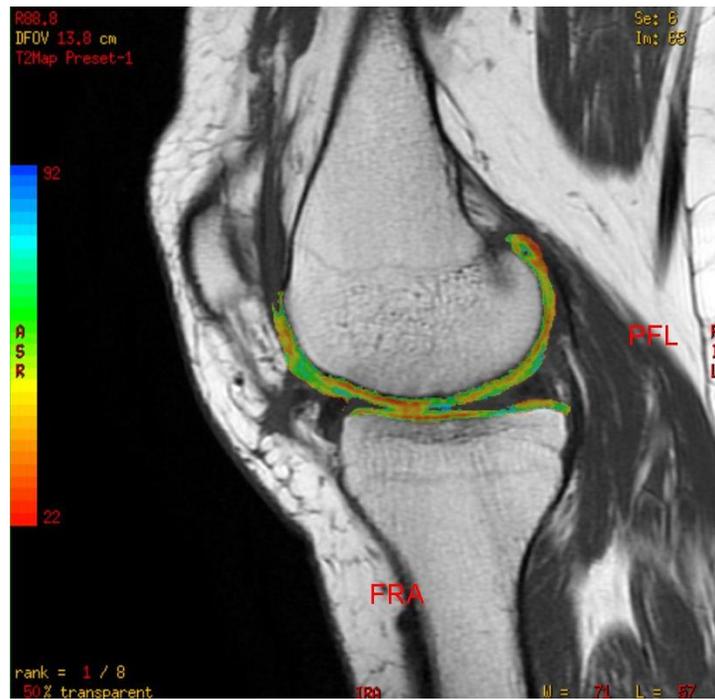


(Fig. 9) Colocación del constructo sin células troncales

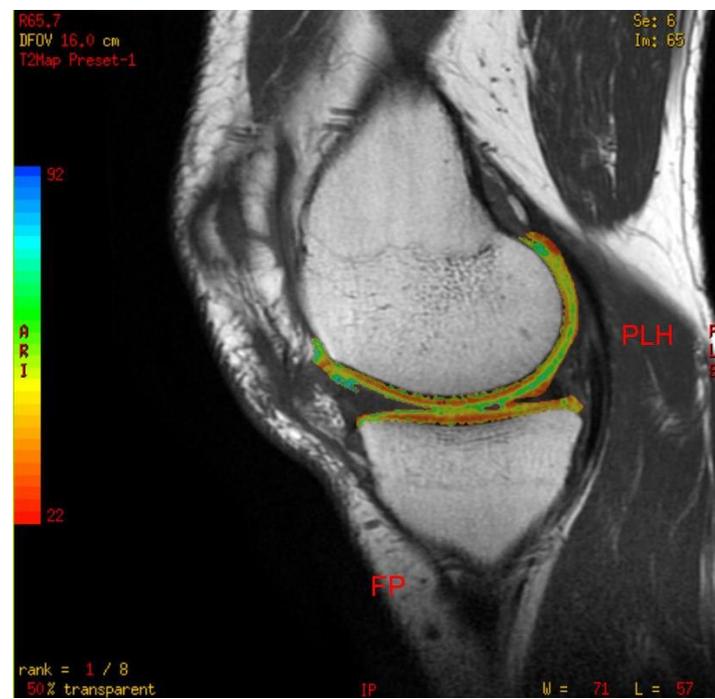


(Fig. 10) Cierre de portales con puntos simples

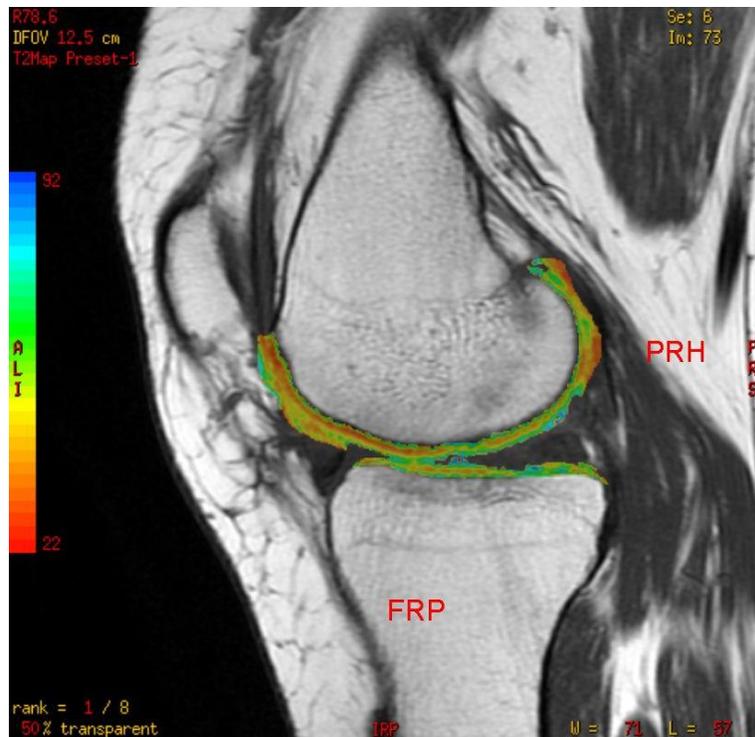
B. CARTIGRAMS (MAPEO T2)



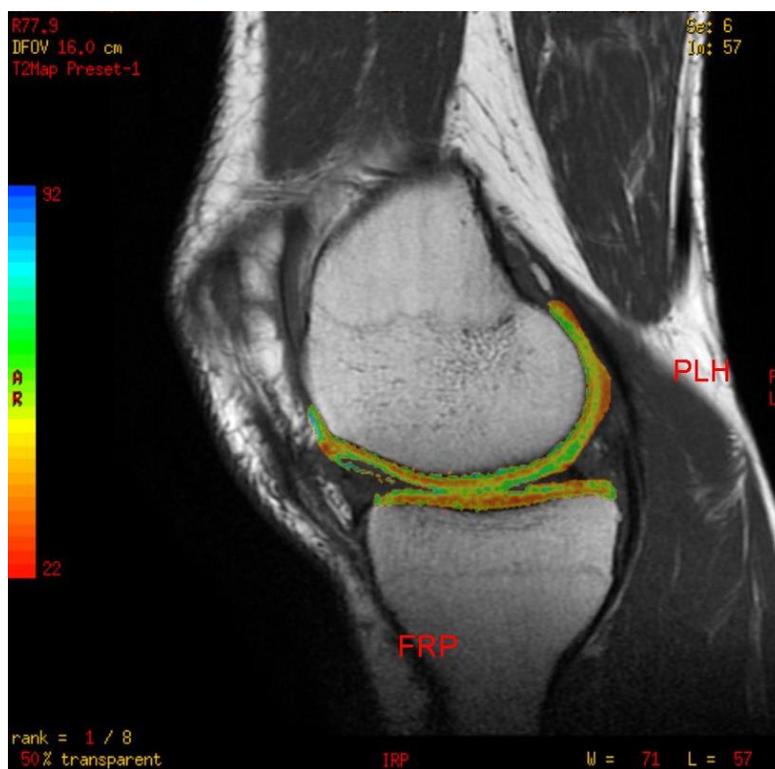
(Fig. 11) Seguimiento de 3 meses de paciente implantado con células troncales



(Fig. 12) Seguimiento de 3 meses de paciente implantado con constructo acelular



(Fig. 13) Seguimiento de 6 meses de paciente implantado con células troncales



(Fig. 14) Seguimiento de 6 meses de paciente implantado con constructo acelular

C. TABLAS

Tabla. 1 Características de la muestra

| Parámetro | <i>Actifit con células troncales</i> | | Total | Sig. | |
|---------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------|-----------|---------|
| | Si | No | | | |
| N | 6 | 6 | 12 | | |
| Edad, M (SD) | 41.50 (5.01) | 33.17 (5.98) | | .62** | |
| Sexo, (%) | Hombres | 4 (40) | 6 (60) | 10 (83.3) | .121* |
| | Mujeres | 2 (100) | 0 | 2 (16.7) | |
| Peso, M (SD) | 74.83 (10.72) | 84.67 (10.46) | | .139 ** | |
| Talla, cm (SD) | 167.50 (4.37) | 178.0 (3.63) | | .001 ** | |
| IMC | 26.68 (2.64) | 26.86 (3.64) | | .925 ** | |
| Rodilla | Derecha | 3 (37.5) | 5 (62.5) | 8 (66.7) | .221 * |
| | Izquierda | 3 (75) | 1 (25) | 4 (33.3) | |
| Lado del menisco, n (%) | Medial | 6 (54.5) | 5 (45.5) | 11 (91.7) | .296 * |
| | Lateral | 0 | 1 (16.7) | 1 (8.3) | |
| Porción del menisco, n (%) | Cuerno posterior | 0 | 1 (16.7) | 1 (8.3) | .301 * |
| | C. Ant + cuerpo | 0 | 1 (16.7) | 1 (8.3) | |
| | C. Post + cuerpo | 6 (60) | 4 (40) | 10 (83.3) | |
| | | | | | |
| Lesión LCA, n (%) | Si | 0 | 4 (100) | 4 (33.3) | .014 * |
| Lesión condral, n (%) | Si | 5 (71.4) | 2 (28.6) | 7 (58.3) | .079 * |
| | No | 1 (20) | 4 (80) | 5 (41.7) | |
| Grado lesión condral, N (%) | II | 1 (100) | 0 | 1 (14.3) | .571 * |
| | III | 1 (100) | 0 | 1 (14.3) | |
| | IV | 3 (60) | 2 (40) | 5 (71.4) | |
| Tamaño Actifit, M(SD) cm | | 4.41 (2.20) | 5.75 (1.40) | | .239 ** |
| Tamaño lesión condral, M(SD) mm | | 7.70 (9.80) | 95.0 (77.78) | | .033 ** |

* χ^2 Pearson, ** Prueba T

Tabla. 2 Valores de Mapeo Cartigram T2

| | | Actifit con células troncales | | |
|-------------------------|---------|--------------------------------------|--------------|----------------|
| Promedio, M (SD) | | Si | No | Sig. ** |
| Inicial | Femoral | 47.95 (.029) | 47.62 (4.09) | .801 |
| | Tibial | 45.70 (9.16) | 43.96 (6.79) | .920 |
| 3 Meses | Femoral | 51.48 (3.74) | 47.74 (3.42) | .101 |
| | Tibial | 46.37 (4.09) | 43.83 (4.24) | .317 |
| 6 meses | Femoral | 48.44 (3.41) | 48.01 (2.13) | .797 |
| | Tibial | 44.22 (7.05) | 44.87 (2.70) | .839 |

** Prueba T

Tabla. 3 Puntajes Escalas 1

| Escala | Valoración | Actifit con células troncales | | Sig. ** |
|-------------------------|-------------------|--------------------------------------|---------------|----------------|
| | | Si | No | |
| Tegner, M (SD) | Antes de lesión | 5.67 (2.65) | 7.00 (2.75) | .414 |
| | Inicial | 2.67 (1.96) | 4.50 (2.42) | .181 |
| | 3 Meses | 2.50 (0.83) | 2.67 (0.81) | .734 |
| | 6 Meses | 3.83 (0.75) | 3.67 (0.81) | .721 |
| Lysholm, M (SD) | Inicial | 2.67 (1.96) | 4.50 (2.42) | .181 |
| | 3 Meses | 2.50 (0.83) | 2.67 (0.81) | .734 |
| | 6 Meses | 3.83 (0.75) | 3.67 (0.81) | .721 |
| Kujala, M (SD) | Inicial | 72.00 (14.65) | 73.33 (14.61) | .878 |
| | 3 Meses | 59.50 (13.75) | 57.83 (8.97) | .809 |
| | 6 Meses | 73.50 (14.57) | 67.16 (12.30) | .435 |
| IKDC++ Subjetivo, M(SD) | Inicial | 64.16 (13.37) | 59.38 (20.90) | .647 |
| | 3 Meses | 50.20 (5.65) | 46.75 (12.60) | .554 |
| | 6 Meses | 60.55 (9.74) | 51.15 (14.41) | .215 |

** Prueba T, ++ International Knee Documentation Committee

Tabla. 4 Puntaje IKDC⁺⁺ Objetivo

| Valoración, n (%) | Calificación | Actifit con células troncales | | Total | Sig. * |
|----------------------|--------------|----------------------------------|----------|----------|--------|
| | | Si | No | | |
| Inicial | A | 4(80) | 1 (20) | 5 (41.7) | .177 |
| | B | 2 (33.3) | 4 (66.7) | 6 (50) | |
| | C | 0 | 1 (100) | 1 (8.3) | |
| 3 Meses | A | 1(25) | 3 (75) | 4 (33.3) | .193 |
| | B | 5 (71.4) | 2 (28.6) | 7 (58.3) | |
| | C | 0 | 1 (100) | 1 (8.3) | |
| 6 Meses | A | 3 (50) | 3 (50) | 6 (50) | 1.00 |
| | B | 3 (50) | 3 (50) | 6 (50) | |

* χ^2 Pearson, ** International Knee Documentation Committee

Tabla. 5 Puntaje KOOS §

| Escala, M (SD) | Valoración | Actifit con células troncales | | Sig. ** |
|------------------------|------------|-------------------------------|---------------|---------|
| | | Si | No | |
| Síntomas | Inicial | 80.36 (9.78) | 74.40 (17.41) | .481 |
| | 3 Meses | 75.61 (14.35) | 69.65 (16.08) | .513 |
| | 6 Meses | 89.28 (9.31) | 75.01 (12.78) | .052 |
| Dolor | Inicial | 79.63 (11.60) | 75.91 (9.57) | .559 |
| | 3 Meses | 73.63 (10.50) | 69.91 (16.13) | .647 |
| | 6 Meses | 83.30 (11.01) | 76.85 (13.22) | .380 |
| Actividades diarias | Inicial | 82.60 (15.79) | 83.30 (10.30) | .929 |
| | 3 Meses | 75.50 (13.56) | 70.35 (16.11) | .563 |
| | 6 Meses | 90.18 (9.69) | 82.76 (17.15) | .378 |
| Actividades deportivas | Inicial | 65.00 (15.16) | 52.50 (20.43) | .257 |
| | 3 Meses | 35.00(23.23) | 37.50 (15.41) | .831 |
| | 6 Meses | 63.33 (25.23) | 53.33 (14.37) | .419 |
| Calidad de vida | Inicial | 45.85 (18.39) | 33.36 (16.11) | .240 |
| | 3 Meses | 38.56 (16.49) | 43.76 (20.92) | .643 |
| | 6 Meses | 51.06 (9.20) | 44.81 (20.70) | .515 |

** Prueba T, §Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score

Bibliografía

1. Tissue ingrowth after implantation of a novel, biodegradable polyurethane scaffold for treatment of partial meniscal lesions. René Verdonk, Peter Verdonk, Wouter Huysee, Ramses Forsyth, Eva-Lisa Heinrichs. *Am J Sports Med.* 39 (2011) 774–782
2. The meniscus-deficient knee, biomechanics, evaluation, and treatment options. Allison J. Rao, Brandon J. Erickson, Gregory L. Cvetanovich, Adam B. Yanke, Bernard R. Banch Jr, Brian J. Cole. *The Orthopaedic Journal of Sports Medicine.* 3 (2015) 1-14
3. Synthetic meniscus replacement: a review. Theodora Vrancken, Pieter Buma, Tony George van Tienen, *International Orthopaedics SICOT* 37 (2013) 291-299 .
4. Treatment of painful, irreparable partial meniscal defects with a polyurethane scaffold, midterm clinical outcomes and survival analysis. Aad Dhollander, Peter Verdonk, René Verdonk. *Am J Sports Med* 10 (2016) 1-7
5. Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty two years after meniscectomy. Englund, M and L.S. Lohmander. *Arthritis Rheum* 50-9 (2004) 2811-2819
6. Change in self-reported outcomes and objective physical function over 7 years in middle-aged subjects with or at high risk of knee osteoarthritis. Roos, E.M., et al. *Ann Rheum Dis* 67-4 (2008) 505-510
7. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee a systematic review of observational studies. Belo, J.N., et al. *Arthritis Rheum* 57-1 (2007) 13-26
8. Knee joint changes after meniscectomy. Fairbank. *J Bone Joint Surg* 30 (1948) 664-670
9. Mechanical changes in the knee after meniscectomy. Krause WR, P.M., Johnson RJ. *J Bone Joint Surg Am* 58 (1976) 599-604
10. The role of allografts in repair and reconstruction of the knee joint ligaments and menisci. Noyes FR, B W.S., Butler DL, Wilkins RM. *Instr Course Lect* 47 (1998) 379-396
11. Allograft transplantation background, techniques and results. Cole BJ, C.T., Rodeo SA. *J Bone Joint Surg Am* 84 (2004) 1236-1250
12. Long-term results after combined medial meniscal allograft transplantation and anterior cruciate ligament reconstruction minimum 8.5 year follow-up study. Wirth, C.J. and G. von Lewinski. *Arthroscopy* 20-7 (2004) 782-785

13. Meniscal allograft transplantation a 1 to 5 year follow up of 22 patients. Stollsteimer, G.T., et al. *Arthroscopy* 16-4 (2000) 343-347
14. Meniscal transplantation in symptomatic patients less than fifty years old. Noyes, F.R., S.D. Barber-Westin, and M. Rankin. *J Bone Joint Surg Am* 87 (2005) 149-165
15. Role of mesenchymal stem cells in tissue engineering of meniscus. Zellner J. et al. *J Biomed Mater Res A* 4 (2010) 1150-1161
16. Chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells tips and tricks. Solchaga LA. et al. *Methods Mol Biol* 698 (2011) 253-278
17. Mesenchymal stem cells and progenitor cells in connective tissue engineering and regenerative medicine is there a future for transplantation?. Hilfiker. *Langenbecks Arch Surg* (2011)
18. Successful treatment of painful irreparable partial meniscal defects with a polyurethane scaffold two year safety and clinical outcomes. Peter Verdonk, Philippe Beaufils, Johan Bellemans, Patrick Djan, Eva-Lisa Heinrichs, Wouter Huysse, Heinz Laprell, Rainer Siebold, René Verdonk. *Am J Sports Med* 40 (2012) 844-853
19. Bone marrow derived stem cells in joint and bone diseases a concise review. Marmotti A., de Girolamo L., Bonasia DE., Bruzzone M., Mattia S., Rossi R., Montaruli A., Dettoni F., Castoldi F., Peretti G. *Int Orthop* 38 (2014) 787-801
20. Stem cell-based meniscus tissue engineering. Mandal BB, Park S-H, Gil ES, Kaplan DL. *Tissue Eng Part A* 17 (2011) 749-761

