



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCALES AUTÓLOGAS DIFERENCIADAS  
PARA LA REPARACIÓN ARTROSCÓPICA DE LESIONES DE CARTÍLAGO  
ARTICULAR EN LA RODILLA DE PACIENTES EN EDAD REPRODUCTIVA**

**TESIS**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:**

**REYNALDO HORACIO ARREDONDO VALDÉS**

**TUTOR:**

**DR. CLEMENTE IBARRA PONCE DE LEÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN “LUIS GUILLERMO IBARRA  
IBARRA”**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DRA. ANELL OLIVOS MEZA  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN “LUIS GUILLERMO IBARRA  
IBARRA”**

**RESPONSABLE DE SEDE:**

**DRA MARGARITA VALDÉS FLORES  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN “LUIS GUILLERMO IBARRA  
IBARRA”**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. JUNIO 2018**



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.

Dedicado a mi hijo (Reynaldo Jr), a mi esposa (Karla) y a mi madre (Rosa). Gracias por todo su apoyo, su comprensión y su tiempo.

Agradezco a:

CONACYT por la beca otorgada durante estos dos últimos años.

SECITI por el financiamiento otorgado para la realización de este trabajo.

Dr. Clemente Ibarra y Dra. Anell Olivos por su tiempo, su asesoría y la oportunidad de poder colaborar en este trabajo.

Médicos adscritos del servicio de ortopedia del deporte y artroscopia, del servicio de rehabilitación del deporte, de medicina del deporte, de banco de sangre, de laboratorio de biotecnología, de resonancia magnética por su invaluable colaboración para la realización de este trabajo.

BIOGRAFT México por su amable colaboración con la donación de cartílago fresco.

## Contenido

Resumen.....	3
Antecedentes.....	4
Planteamiento del problema.....	9
Justificación.....	9
Pregunta de investigación.....	9
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	10
Material y Métodos.....	11
Análisis estadístico.....	19
Resultados.....	19
Discusión.....	29
Conclusiones.....	32
Bibliografía.....	33
Anexos.....	40

## RESUMEN

**Introducción:** el implante de condrocitos es una técnica exitosa para la reparación del cartílago cuyo uso se ha extendido en el mundo en los últimos años, sin embargo es una técnica que requiere de la obtención una biopsia de cartílago de una zona de no carga, el cultivo y expansión celular y una segunda cirugía para realizar el implante, lo que aumenta tanto los costos como el tiempo de realización.

**Objetivo:** determinar la seguridad de la reparación de lesiones condrales de rodilla en pacientes mediante un implante artroscópico de células troncales mesenquimales autólogas pre diferenciadas en medio condrogénico, así como determinar la evolución clínica de los pacientes implantados y la evolución por imagen de las lesiones reparadas.

**Métodos:** se realizó movilización de células troncales mesenquimales en 11 pacientes a través de suministrar 3 dosis de Filgrastim de 300 $\mu$  cada 24 horas y al cuarto día se tomó una bolsa de sangre total la cual fue sometida a un proceso de aislamiento y purificación de células troncales mesenquimales mediante un gradiente de Ficoll automatizado y uso de perlas magnéticas acoplados a un anticuerpo CD90+. Se realizó evaluación clínica por escalas y por imagen mediante resonancia magnética nuclear a intervalos de 3 meses y hasta un año de seguimiento.

**Resultados:** se incluyeron 11 pacientes de edad promedio de 33.45 años. El tamaño promedio de la lesión fue de 2.47. El promedio de células implantadas por cm<sup>2</sup> fue de 58.69 x 10<sup>6</sup>. Los valores de Tegner previos a la lesión fueron de 7.27  $\pm$  2 comparado con los valores prequirúrgicos (3.00  $\pm$  1.55) y a los 12 meses (4.18  $\pm$  1.66) fueron superiores (p = 0.004 para ambos casos). Los valores de Lysholm fueron de 56.55  $\pm$  19.11 prequirúrgico ascendiendo a 75.36  $\pm$  18.60 a los 12 meses (p=0.009); los valores de IKDC mejoraron de 46.21  $\pm$  13.89 prequirúrgicos a 55.15  $\pm$  9.52 (p=0.021). Todos los valores de KOOS mejoraron significativamente. La disminución de los valores del tiempo de relajación en milisegundos fue de 16.58  $\pm$  9.04 para ROI-4 (p < 0.001), de 12.94  $\pm$  7.54 para ROI-5 (p < 0.001), de 14.08  $\pm$  7.08 para ROI-6 (p < 0.001). Los valores de MOCART modificados aumentaron progresivamente de 26.82  $\pm$  8.15 a los 3 meses hasta 65  $\pm$  8.06 teniendo un aumento promedio de 38.18  $\pm$  7.83 puntos (p < 0.001). El valor promedio de la evaluación mediante la escala de ICRS fue de 10.13  $\pm$  1.97

**Conclusiones:** Demostramos en un primer acercamiento la factibilidad y la seguridad de la reparación de lesiones condrales con células troncales mesenquimales obtenidas de sangre periférica, así como la capacidad de formación de tejido de reparación.

## ANTECEDENTES

Las lesiones en el cartílago articular de la rodilla son comúnmente observadas en pacientes que son sometidos a alguna artroscopia, siendo encontradas hasta en un 66% de las artroscopias revisadas (1–5) **Tabla 1**. La mayoría de las lesiones se encuentran asociadas a lesiones meniscales o lesiones de ligamento cruzado anterior por lo que su manejo se vuelve complejo y la tasa de éxito es en extremo dependiente del manejo de las patologías concomitantes.

Author / Country (# Arthroscopies)	Curl USA (31,516)	Widuchowski Poland (25,124)	Hjelle Norway (1000)	Arøen Norway (993)	INR Mexico (1309)
Cartilage Defect Prevalence (%)	63	60	61	66	61
Age	43	---	39	36	37
1st Localization	MFC	PF	MFC	MFC	PF
2nd Localization	PF	MFC	PF	PF	MFC
1st Associate Lesion	Meniscus	Meniscus	Meniscus	---	Meniscus
2nd Associate Lesion	ACL	ACL	ACL	---	ACL
Candidates for Biological Repair (%)	4	9	---	11	7

MFC= medial femoral condyle, PF= patellofemoral, ACL=anterior cruciate ligament

Tabla 1. Muestra la prevalencia de las lesiones condrales de rodilla comparativa en las principales y más extensas series reportadas. (Tomado con autorización de Villalobos, Ibarra y cols., AAOS-2010)

El manejo de las lesiones condrales depende principalmente de su extensión y de su profundidad, por lo que los sistemas de clasificación existentes para su estudio se basan precisamente en la profundidad siendo los más relevantes en la actualidad el sistema diseñado por Outerbridge (6) y más recientemente reportado el sistema desarrollado por la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago (ICRS por sus siglas en inglés) (7) la cuál es cada vez más usada. Se basa en 4 grados principales siendo los 3 primeros lesiones condrales puras y el cuarto grado correspondiendo a lesiones osteocondrales. **Anexo A**.

Las lesiones condrales ocurren a través de la degradación del cartílago articular cuyo origen puede ser traumático (a través de uno o múltiples episodios que pueden ser micro-traumatismos cíclicos) o como respuesta a estímulos metabólicos, vasculares, genéticos o

idiopático y que conllevan a una pérdida excéntrica de tejido hasta llegar a la osteoartrosis temprana, es decir a una edad menor a la que pudiera ocurrir sin la existencia de alguna lesión.

El cartílago hialino provee a las articulaciones un deslizamiento suave y con baja fricción y provee protección al hueso subcondral de ser dañado (8). Tiene una propiedad viscoelástica de resistir cargas cíclicas evitando o minimizando su deterioro la cual se lleva a través de 2 fases del cartílago: La fase acuosa (agua con iones inorgánicos como sodio, calcio y clorhidro de potasio) y la fase sólida caracterizada por la matriz extracelular. Al realizar una compresión del cartílago la fase acuosa tiende a fluir fuera de la matriz extracelular lo que aumentaría las fuerzas de fricción dentro de la matriz, pero la baja permeabilidad del cartílago previene su rápida salida manteniéndose hidratado y resistiendo a las fuerzas de fricción. Por otra parte la estructura de las macromoléculas en la matriz de colágena y proteoglicanos confieren una propiedad de viscoelasticidad independiente del flujo de agua lo que hace al cartílago articular muy resistente a las fuerzas de compresión, sin embargo un traumatismo fuerte o múltiples microtraumatismos repetitivos o la presencia de otros factores como los antes mencionados interfieren con la homeostasis del cartílago lo cual lo lleva a su deterioro y desprotegiendo al hueso subcondral de las fuerzas de compresión y cizallamiento.

La capacidad de curación del cartílago articular es muy limitada dada su baja vascularidad (9), por lo que la aparición de una o más lesiones condrales condiciona la pérdida de este medio de protección progresando la lesión de manera excéntrica, aumentando la fricción sobre la superficie de contacto lo que conlleva a la aparición de lesiones “en espejo” y a la progresión de la articulación hacia la osteoartritis (10).

El tratamiento de las lesiones condrales sigue siendo muy controversial y variado: manejo expectante, manejo sintomático, condroplastias, técnicas de estimulación de la médula ósea, traslado osteocondral o aloinjertos y tratamientos biológicos. No todas las lesiones de cartílago son candidatas a un tratamiento biológico (5), como lo reportado previamente (tabla 1) solo el 4 al 11% de los pacientes son candidatos a un tratamiento biológico ya que el éxito del tratamiento depende una gran cantidad de factores asociados como lo son la edad (idealmente menores de 40 años), el peso (el sobrepeso afecta inversamente el resultado del tratamiento), la demanda funcional, el uso de alcohol, tabaco o drogas, la localización de la lesión (que se encuentre o no en zona de carga) y su tamaño, la presencia de lesiones asociadas (lesiones no reparables de menisco contraindican tratamiento biológico) y que la lesión sea contenida (limitada con bordes observables) o no, principalmente. Actualmente existen muchas técnicas biológicas para tratar lesiones condrales las cuales consisten en 3 grandes grupos.

## ***Técnicas de reparación condral***

### **Técnicas de estimulación de la médula ósea**

Este grupo comprende principalmente 2 tipos de tratamientos: las microfracturas (11) y sus variantes más recientes como las nanofracturas (12) y el “drilling” (13), aunque existen otras técnicas menos conocidas cuyo fundamento es la estimulación de la médula ósea como la esponjialización (14) y la abrasión (15). Consisten básicamente en producir una conexión física entre la médula ósea y el lecho de la lesión para permitir la movilización de células y factores de la médula ósea y producir un tejido de reparación consistente en una mezcla de fibrosis, fibrocartílago y tejido similar al cartílago hialino que actúa como superficie de contacto en la zona lesionada. Produce mejoría de los síntomas en la mayoría de los pacientes a corto plazo (16), sin embargo sus efectos a largo plazo no son del todo satisfactorios (17).

### **Traslado o trasplante osteocondral**

Esta técnica fue descrita inicialmente por Matusue en 1993 (18) y posteriormente popularizada por Hangody (19,20) consiste en la toma de uno o más cilindros osteocondrales de diámetro variable de una zona de baja demanda biomecánica en la rodilla como lo es en el sulcus terminalis o la escotadura y su posterior implante a la zona de lesión condral requiriendo uno o más cilindros. Esta técnica conlleva algunas dificultades técnicas como el limitado acceso artroscópico y la necesidad de portales accesorios para la toma o aplicación de los cilindros osteocondrales, la difícil alineación de los implante en caso de requerir más de uno, además se reporta una tasa de morbilidad de 5.9 % del sitio donador (21). Una reciente revisión sistemática reporta una tasa de falla del 25% a 12.3 años de seguimiento de las cuales se re operan 36% (22). Existen también algunos reportes de uso exitoso de trasplante osteocondral alogénico (23,24).

### **Trasplante de condrocitos autólogos**

Esta técnica fue descrita inicialmente por el Dr Lars Peterson (25) quien llevó a cabo con éxito un modelo experimental en conejos y posteriormente junto al Dr Mats Brittberg y su grupo de trabajo reportaron el primer seguimiento en humanos (26). Consiste en la toma de una biopsia osteocondral de cartílago de la misma rodilla para posteriormente someterla a una degradación enzimática separando así los condrocitos los cuales son cultivados y expandidos in vitro y posteriormente implantados mediante una artrotomía, previa toma de periostio en la tibia proximal este se sutura a la lesión y los condrocitos cultivados son inyectados por debajo produciendo cartílago similar al nativo. Esta técnica es la primera generación descrita pasando posteriormente a sustituir el parche de periostio por membranas de colágena (segunda generación) y posteriormente a andamios naturales o sintéticos y a su implantación mediante artroscopia (tercera generación).



## Uso de Células Troncales Mesenquimales

Las células troncales mesenquimales (CTM) son una de las alternativas utilizadas en ingeniería de tejidos dada su capacidad de diferenciarse en múltiples tejidos. La Sociedad Internacional de Terapia Celular propone los criterios para definir a las CTM, los cuales son 3 (27):

1.- La habilidad para adherirse al plástico en condiciones de cultivo estándar y formación de colonias.

2.- La caracterización fenotípica basada en la ausencia (positividad  $\leq 2\%$ ) de antígenos de superficie hematopoyéticos (CD45, CD34 y CD14 o CD11b, CD79a o CD19 y HLA clase II.) y presencia (positividad  $\geq 95\%$ ) de marcadores CD105, CD90, CD73 medidos por citometría de flujo.

3.- La capacidad de diferenciarse in vitro hacia adipocitos, osteoblastos y condroblastos en condiciones diferenciadoras estandarizadas.

Las CTM se pueden obtener de diferentes fuentes como lo son el periostio, la placenta, tejido graso, tejido sinovial, pulpa dental, médula ósea o sangre periférica. Su uso en la medicina regenerativa va en incremento. Para su obtención, una de las fuentes más utilizadas es la aspiración de la médula ósea ya que se pueden hallar a una concentración de  $1 : 10^4$  a  $1 : 10^5$  de las células mononucleares (28) sin embargo es un procedimiento invasivo que conlleva dolor por lo que se requiere un procedimiento anestésico y uso de analgésicos (29). En sangre periférica, la concentración de CTM es de  $1 : 10^8$  de las células mononucleares (28) siendo mucho más baja que en la médula ósea sin embargo existen estrategias farmacológicas para aumentar su concentración: el uso de Filgrastim.

## Movilización de CTM mediante el uso de Filgrastim

El Filgrastim (r-metHuG-CSF) es el factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés) producido por bacterias mediante la tecnología de ADN recombinante (30) y cuyo uso terapéutico se basa en tratamiento de la neutropenia de múltiples orígenes, más comúnmente secundaria a la quimioterapia mielo-supresora en pacientes con cáncer (31).

El Filgrastim actúa del mismo modo que la molécula endógena G-CSF: se une a su receptor específico G-CSF R (perteneciente a la supe familia de receptores de citosinas de clase 1) multimerizandolo y activando cascadas de señalización como Ras/Raf/Erk y PI 3-cinasa/Akt lo cual conlleva cambios intracelulares que conllevan a la proliferación, supervivencia y migración de las células. Los efectos que conllevan a la movilización de células troncales mesenquimales se han descrito a raíz de la producción endógena de EN, CG, MMP-9 y MMP-2 las cuales rompen moléculas de adhesión celular como VLA-4/VCAM-1 o CD106

liberando las células de su nicho a la corriente sanguínea donde puedes ser recuperadas ya sea por extracción sanguínea o por aféresis.

### **Antecedentes en México**

En el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” (INR-LGII) contamos con una línea de investigación enfocada en la regeneración del cartílago articular para evitar el proceso degenerativo de la osteoartritis. Dicha línea ha generado como resultado la realización de diversas tesis. (32–38).

Como se describió anteriormente, el tratamiento de las lesiones condrales de la rodilla empleando condrocitos autólogos se ha convertido en una alternativa de tratamiento segura y beneficiosa en algunos países de Europa, Asia y Estados Unidos desde la década de los 90s. En México, con apoyo de CONACyT nuestro grupo de investigación ha reproducido esta técnica en un Estudio Piloto para evaluar la Seguridad y Eficacia (C01-98), posteriormente llevamos a cabo un Ensayo Clínico Controlado (S0008-2009-115542) el cual en el cual se comparó con el método tradicional de microfracturas mostrando resultados satisfactorios a corto y mediano plazo y superioridad de la calidad del tejido de reparación.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad, para el tratamiento de las lesiones condrales se requieren dos procedimientos quirúrgicos: el primero, para la obtención de una biopsia de cartílago articular y el segundo para implantar las células expandidas lo cual implica que el paciente deba tener una doble exposición a los riesgos quirúrgicos, así como probable morbilidad del sitio de toma de biopsia y un tiempo de rehabilitación más prolongado lo que puede implicar un aumento en los costos del tratamiento por lo que es preciso buscar nuevas alternativas para la reparación de lesiones condrales sin necesidad de realizar una primer cirugía enfocada a la toma de biopsia.

### **JUSTIFICACIÓN**

El disponer de nuevos recursos para la obtención de condrocitos diferentes a la toma de biopsia puede disminuir los riesgos de cirugía al evitar una segunda exposición, así como disminuir el tiempo de recuperación y reintegración del paciente a sus actividades diarias, laborales y deportivas al abolir el periodo de espera del cultivo y expansión de los condrocitos para su implante.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es seguro realizar un implante artroscópico de Células Troncales Mesenquimales movilizadas (CTMm) prediferenciadas a una línea condral que además produzca mejoría clínica y un tejido de reparación similar al tejido nativo?

## **HIPÓTESIS**

El implante artroscópico de Células Troncales Mesenquimales movilizadas (CTMm) prediferenciadas a una línea condral es seguro, además produce mejoría clínica en el paciente, así como tejido de reparación con características similares a las del tejido nativo evaluada a los 12 meses de implantados.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar la seguridad de la reparación de lesiones condrales de rodilla en pacientes mediante un implante artroscópico de células troncales mesenquimales autólogas prediferenciadas en medio condrogénico, así como determinar la evolución clínica de los pacientes implantados y la evolución por imagen de las lesiones reparadas.

### **Objetivos particulares**

- 1.- Evaluar la seguridad del implante de CTMm prediferenciadas en medio condrogénico mediante interrogatorio y exploración física dirigida tanto durante la movilización como durante la cirugía y en las evaluaciones subsecuentes y hasta los 12 meses de post-implantación.
- 2.- Evaluar la evolución clínica de los pacientes implantados a través de la realización de escalas clínicas dirigidas.
- 3.- Evaluar las características del tejido de reparación por resonancia magnética a los 3, 6, 9 y 12 meses post-implantados a través de valoración por escala de MOCART modificado y mapeo T2.
- 4.- Evaluar las características morfológicas del tejido de reparación a través de valoración de segundas vistas artroscópicas a 12 meses de post-implantación.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Es un estudio cuasi experimental de mediciones antes y después de la intervención, auto controlado (de intervención deliberada) de un grupo piloto.

### **Consideraciones éticas**

El estudio fue evaluado y aprobado por el comité institucional de bioética el 11 de Octubre del 2013 con número de registro 01/11. **Anexo B.**

### **Consentimiento informado**

Todos los pacientes evaluados como candidatos a participar en el estudio fueron informados ampliamente de manera verbal sobre su padecimiento o padecimientos, las alternativas terapéuticas de las que se disponen al momento y de las implicaciones correspondientes a su posible participación en el estudio así como de los potenciales riesgos o efectos adversos de cada alternativa terapéutica. Se entregaron 2 copias de la carta de consentimiento informado (**Anexo C**) para ser revisadas por el paciente y en una segunda visita médica se resolvieron las dudas generadas en caso de presentarse y se firmó el consentimiento.

### **Universo de trabajo**

Pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” con lesión o lesiones condrales de rodillas.

### **Criterios de inclusión**

- Ambos géneros.
- Edad entre 18 y 55 años.
- Lesión condral sintomática en la rodilla, grado IV de ICRS de tamaño 1 a 4cm<sup>2</sup> en cóndilos o tróclea
- Pacientes con lesión (es) condral (es) antes descritas con o sin lesión articular adicional en la rodilla como lesión de LCA o lesión menisco, que sean reparables vía artroscópica.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que presentes cualquier enfermedad reumática.
- Pacientes con artrosis generalizada.

- Pacientes que presenten o hayan padecido algún proceso piógeno local (en la rodilla afectada) o que padezcan algún proceso piógeno generalizado tanto al momento del estudio como un año antes.
- Antecedentes de enfermedades o deficiencias en sistema hematopoyético: mielomas, linfomas, anemias, defectos de la coagulación, púrpuras, inmunodeficiencias y otras enfermedades de la sangre u órganos hematopoyéticos.
- Deformidades angulares de rodilla.
- Otros: Enfermedades metabólicas descontroladas, abuso de alcohol y drogas, neuropatías incapacitantes para la movilización de miembros inferiores, neoplasias.

### **Criterios de eliminación**

- Aquellos pacientes que abandonen el estudio o fallezcan durante su realización por causas ajenas a este serán eliminados del seguimiento.

### **Tamaño de muestra**

Se consideró el número mínimo recomendado para un estudio piloto (39,40) de 10 pacientes más 1 paciente extra considerando un 10% de pérdidas. Se consideró económicamente sustentable el implante en 11 pacientes según los recursos destinados para la realización de este estudio. El muestreo se realizó a conveniencia basando la selección conforme se presentaron a valoración aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

### ***Procedimientos***

#### **Generación de medio de cultivo enriquecido para la diferenciación condrogénica.**

La generación de medio de cultivo enriquecido para la diferenciación condrogénica consta de los siguientes pasos:

Paso 1.- Toma de suero autólogo.

Cada paciente reclutado acudió en ayuno para toma de sangre total. Se puncionó la vena cefálica o basílica para la obtención de sangre total (450 ml aproximadamente) conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana (NOM-253-SSA1-2012), del cual se obtuvo suero mediante procedimiento estandarizado de laboratorio que consiste en dejar el volumen total en una bolsa recolectora sin anticoagulante por 24 horas a temperatura ambiente y posteriormente se centrifuga la unidad a 3500 rpm durante 15 minutos y se realiza separación del suero por fraccionador manual. Una vez obtenido el suero se llevó al laboratorio de biotecnología donde se inactivó a 56° por 30 minutos, posteriormente se filtró (filtro de 0.22µm de polietersulfona), se separó en alícuotas y se almacenó a -20°C hasta su uso.

## Paso 2.- Cultivo de condrocitos humanos heterólogos.

Se tomaron 8 muestras frescas de cartílago de donador cadavérico (proporcionado por donación de Novoinjertos México) con diámetro de 4 mm y profundidad de 10 mm utilizando un sistema COR (DePuy Mitek, Raynham, MA). Las muestras obtenidas se colocaron en un tubo estéril con medio de cultivo DMEM/F12 (Gibco Grand Island, NY) suplementado con antibiótico/antimicótico con 1000 unidades/ml de penicilina, 1000 µg/ml de estreptomina y 2.5 µg/ml de antimicótico Fungizone (Gibco Grand Island, NY). Para garantizar la inocuidad del donador, este se sometió a análisis serológicos de hepatitis B, hepatitis C, sífilis, VIH y enfermedad de Chagas confirmando su negatividad. Para la realización de este trabajo fueron necesarios 4 donadores cadavéricos con las características descritas en la **Tabla 1**.

## Paso 3.- Cultivo de condrocitos y obtención de sobrenadante condicionado.

Bajo condiciones estériles en una campana de flujo laminar se separó el cartílago del hueso con bisturí. Se realizó fragmentación mecánica con bisturí y posteriormente se sometió a digestión enzimática con Colagenasa de tipo II CLS2 (Worthington Biochemical Corp. Lakewood, NJ) durante un promedio de 4 a 5 horas a 37°C bajo agitación continua (aproximadamente 200 rpm) para disgregar el tejido y aislar los condrocitos. Al término se realizó conteo de los condrocitos y se evaluó la viabilidad por exclusión mediante la tinción con azul tripano al 0.4% (Gibco, Grand Island, NY) en cámara de Neubauer. Posteriormente se sembraron en una caja de cultivo T-75 (Falcon Primaria, USA Cal) a una densidad de 10000 células por cm<sup>2</sup> adicionadas con medio de cultivo DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium-F12 GIBCO, Grand Island, NY) y suplementado con antibiótico con 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina y 0.25 µg/ml de antimicótico Fungizone (Gibco Grand Island, NY) y 10% de suero heterólogo y al alcanzar 80% de confluencia se realizaron 3 lavados con PBS (Gibco Grand Island, NY) y uno con medio DMEM F-12 suplementado con antibiótico y antimicótico previamente descrito y se cambió por suero del paciente a implantar previamente obtenido continuando cultivo hasta llegar al 100% de confluencia. El cultivo permaneció como cultivo primario cambiando el medio cada tercer día y se recuperó el medio almacenándolo a - 80° C hasta ser utilizado (hasta obtener un aproximado de 50 ml para proceder a protocolo de movilización). Una vez recolectado el sobrenadante se colectó el total y se filtró (filtro de 0.22µm) según lo reportado por Yilin Cao (41).

Paciente	Género	Edad (años)	IMC	Causa de Muerte	Tiempo T-R (horas)	Numero de muestra recibidas	Número de Condrocitos Obtenidos (x 10 <sup>5</sup> )	Viabilidad %
DX000215	M	33	22.86	Muerte encefálica	92	8	56	76
DV000316	F	45	22.22	Insuficiencia cardiaca congestiva	60.5	8	56	80
IC-0003-16	M	27	27.78	Edema cerebral traumático	60	8	35.1	85
PB-0001-16	M	29	25.95	Traumatismo Craneoencefálico severo	44	8	72	95.65
Promedio ± Derivación Estándar		33.5 ± 8.06	24.7 ± 2.62		64.12 ± 20.1		54.77 ± 15.13	84.16 ± 8.5

Tabla 1: Muestra las características de los donadores cadavéricos de los cuales se obtuvo tejido para cultivo de condrocitos. Tiempo T-R significa el tiempo transcurrido desde que se realizó la toma del tejido hasta la recepción de este por parte del laboratorio de biotecnología. Los métodos de conteo y de determinación de la viabilidad celular son los mismos descritos más adelante en esta sección.

### Movilización y extracción para células troncales autólogas.

Para la movilización celular, una vez obtenido el sobrenadante enriquecido y transcurridos cuando menos 3 meses desde la toma de sangre para obtención de suero a cada paciente se le administró el factor estimulante de colonias de granulocitos a dosis de 300µg/día por tres días, que es una dosis segura previamente reportada (42). La administración se realizó en tejido subcutáneo en el área deltoidea alternando cada día el lado de inyección (hombro derecho u hombro izquierdo). Cada día se administró la dosis a la misma hora y previa administración se tomó 5 ml de sangre periférica por punción de vena cefálica para conteo celular (biometría hemática)

El cuarto día, 24 horas posteriores a la última administración y bajo el procedimiento antes descrito se tomó aproximadamente 450 ml de sangre total bajo las condiciones previamente descritas, recolectadas en bolsas para recolección de sangre (unidad sanguínea de sistema cerrado de bolsas de sangre cuádruple con citrato, fosfato y dextrosa CPD como anticoagulante y OTISOL como medio de conservación para las células) y se realizó la separación de capa leucoplaquetaria (Buffy Coat) centrifugando 3500 rpm y separando mediante el fraccionador automatizado. El volumen final se pesó y se ajustó a una densidad 1.015 y se envió al laboratorio de biotecnología del instituto.

Utilizamos el kit de separación Sepax™ Cell Separation Kit Modelo CS-900.2 (Biosafe SA, General Electric Healthcare, Suiza) el cual se ensambló según las instrucciones del proveedor colocando 500 ml solución salina con albúmina al 2.5% + 100 ml de Ficoll-paque (SA, General Electric Healthcare, Suiza) y se conectó la bolsa de Buffy Coat del paciente siguiendo

las indicaciones del proveedor, colocando el kit en el equipo Sepax 2 (Biosafe SA, General Electric Healthcare, Suiza) bajo el programa modificado para Médula Ósea. Se obtuvo un aproximado de 45 ml de volumen final, el cual fue transferido a un tubo de 50 ml y centrifugado a 1500 rpm durante 10 minutos para posteriormente retirar el sobrenadante por decantación y resuspendiendo el botón celular en 10 ml de la solución buffer con PDS, EDTA y albúmina a una concentración de 2 mM de EDTA y 0.5% W/V de albúmina (Solución A). Se realizó conteo celular automatizado con el equipo Septecer™ 2.0 (Millipore Darmstad, Alemania) con un sensor de 60µm.

### **Separación de Células Troncales Mesenquimales.**

La muestra se separó en 4 fracciones de 3 ml las cuales se centrifugaron a 1500 rpm por 10 minutos retirando el sobrenadante resuspendiendo en 800 µl de la solución A (previamente descrita) y se colocó 200 µl de anti CD90 MicroBeads human (Macs Miltenyi Biotec, EUA) dejando incubar por 20 minutos a 4 °C en agitación constante quedando a una concentración final 4:1 para marcaje. Transcurrido el tiempo se realizó un lavado por centrifugación con la solución A dejando un volumen final de 4 ml los cuales se hicieron pasar por columnas LS (Macs Miltenyi Biotec, EUA) montado en un separador MidiMACS™ (Macs Miltenyi Biotec, EUA). Siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se realizó nuevamente conteo celular previo lavado y las células se separaron en los la cantidad de grupos necesarios correspondiente a la cantidad de constructos solicitados dejando un volumen final de 50 µl y una concentración aproximada de 50 millones de células por constructo.

### **Generación de constructo in vitro.**

Las células previamente obtenidas se sembraron sobre un polímero de ácido poliglicólico (Neoveil, Gunze Limited Oszaka, Japón) según las instrucciones del fabricante a una concentración de promedio 50 millones de células por cm<sup>2</sup>. Dejando por 30 minutos para favorecer la adhesión al polímero y posteriormente se selló con pegamento de fibrina Tissucol (Baxter, EUA).

Cada constructo se cultivó con una mezcla consistente en 60% de DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium GIBCO, Grand Island, NY) y suplementado con antibiótico con 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina y 0.25 µg/ml de antimicótico Fungizone (Gibco Grand Island, NY) y 10% de suero autólogo (del paciente a implantar) y 40% del sobrenadante previamente obtenido y descongelado filtrado (0.22 µm) dejando en incubación a 37°C, con 5% CO<sub>2</sub> y una humedad relativa de 83%. Cada tercer día se adicionó nueva mezcla y se mantuvo de esta manera por una semana. Posterior a 1 semana de cultivo se programó el procedimiento de implante.



## **Implante de Constructo**

Todos los procedimientos se realizaron bajo efectos de bloqueo peridural, la técnica se realizó en decúbito supino. Se suministró un gramo de cefalotina de modo profiláctico al momento de realizar la primera incisión (600 mg de clindamicina en caso de alergia a betalactámicos). Se realizaron portales artroscópicos estándar a la rodilla (anterolateral y anteromedial). Una vez realizado el recorrido artroscópico se desbridó la zona del defecto condral retirando la capa calcificada de hueso subcondral con una legra artroscópica, así mismo se retiraron los bordes hasta dejarla contenida y con paredes estables de cartílago sano. Posteriormente se midió la lesión y se determinó la cantidad de constructos a implantar calculando un implante por cada  $\text{cm}^2$  sin sobredimensionar el implante (dejando en caso necesario un espacio máximo de 2 mm entre cada implante).

A través del portal de mejor acceso se procedió a colocar una mini ancla bioabsorbible Minilok™ (De Puy Mitek, USA) en el hueso subcondral, justo en el centro del defecto condral previa perforación de este con una broca 1.7 mm. Mediante la introducción de una cánula transparente de 10 mm de diámetro a través del portal artroscópico más accesible a la lesión, se recuperaron los cabos de la sutura PDS del número 0 (la cual se cambió previamente por la sutura incluida en el ancla).

En una mesa de quirófano (separada) vestida en forma estéril se recibió con técnica aséptica por parte del personal de laboratorio el constructo en forma de un disco circular de aproximadamente 8-10 mm de diámetro el cual se perforó el con 2 agujas hipodérmicas (20G x 32mm) equidistantes al centro geométrico de este y a través de las cuales se pasaron los cabos libres de la sutura PDS y se retiraron las agujas. El implante se deslizó a través de las suturas hasta la zona del defecto condral y se fijó mediante nudos simples auxiliados por un baja nudos. Se realizó una evaluación artroscópica de la flexo-extensión de la rodilla verificando la ausencia de pinzamiento del implante y se suturaron los portales.

## **Programa de rehabilitación postoperatoria**

El programa se conformó de 4 fases estructuradas de la siguiente manera:

Fase 0, Intrahospitalaria: Enfocada al control de dolor e inflamación, constó de la aplicación de crioterapia continua y movilidad pasiva asistida (Knee CPM) de 0 a 30° por periodos de 2 horas cada 8 hrs así como el uso de antiinflamatorios y analgésicos.

Fase 1, Protección temprana (semana 0-6): Constó en diferir el apoyo de la extremidad las 4 primeras semanas y posteriormente iniciar con apoyo parcial las siguientes 2 semanas, uso de rodillera mecánica bloqueada y uso de movilizador pasivo de rodilla (Knee CPM) de 0 a 30° la primer semanas y aumentando 30° por semana hasta completar los arcos de movilidad.

Fase 2, De Transición (semana 6 a 12): Se inició apoyo completo y terapia física enfocada a la reeducación de la marcha y recuperación de arco de movilidad.

Fase 3, De remodelación (semana 12-x); Se inició un programa institucional de fortalecimiento muscular de flexores y extensores de rodilla, con evaluaciones isocinéticas periódicas, reincorporación a las actividades de la vida diaria, incluidas las laborales y deportivas, evaluaciones pre y postoperatorias.

### **Evaluación Clínica**

Se realizaron evaluaciones clínicas antes del implante, y a los 3, 6, 9 y 12 meses postoperatorios mediante la aplicación de escalas validadas de rodilla: Lysholm (43), Tegner (44), IKDC (45) y KOOS (46) validadas al castellano. **Anexo D.**

### **Parámetros de seguridad**

Se realizó un interrogatorio y una exploración dirigida a cada paciente en busca de efectos adversos divididos en 2 periodos: El primero correspondiente a la administración de cada dosis del factor estimulante de colonias de granulocitos; y el segundo en cada evaluación programada desde la realización del implante hasta el último seguimiento a los 12 meses. Se realizó la búsqueda dirigida de efectos adversos conforme a los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE por sus siglas en inglés) versión 3.0 (47).

Durante el seguimiento se realizó una búsqueda de efectos adversos específicos los cuales son: dolor persistente, artritis séptica secundaria, artralgia persistente, hipertrofia de cartílago, crepitación articular, inflamación articular persistente, derrame articular, sinovitis

### **Evaluación de la calidad del tejido de reparación: Mapeo en T2**

Se realizó mapeo T2 previo a la cirugía, y a los 3, 6 y 12 meses postoperatorios usando un resonador de 1.5 Teslas (GE Healthcare, Milwaukee WI) utilizando software apropiado para el procedimiento de imágenes (FuncTool 4.5.1, GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK). Realizamos valoración morfológica de las características del tejido reparado asignando escalas de colores al tiempo de relajación del agua de 25 (rojo) a 93 (azul) milisegundos. Realizamos una valoración cuantitativa tanto del tejido reparado como de un área de tejido sano en zona de carga consistente en 3 regiones de interés para cada caso:

- \*ROI 1 profunda del nativo
- \*ROI 2 superficial del nativo
- \*ROI 3 promedio nativo
- \*ROI 4 profunda implante
- \*ROI 5 superficial implante
- \*ROI 6 promedio implante

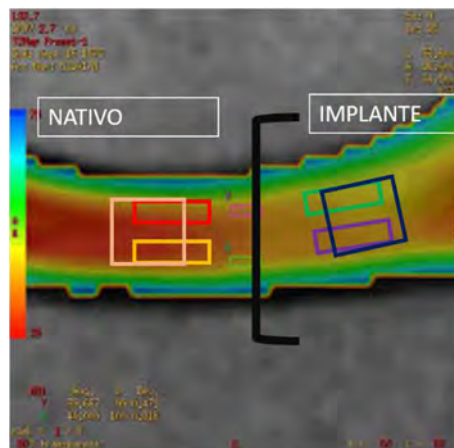


Figura 1.- Muestra la forma de posicionamiento de las regiones de interés (ROI por sus siglas en ingles). Se evalúan 4 ROI de 2 mm<sup>2</sup> (ROI 1,2, 4, 5) y 2 de 4 mm<sup>2</sup> (ROI 3 y 6).

### Evaluación de la calidad del tejido de reparación: Escala de MOCART

Se obtuvieron imágenes en escala de grises según las recomendaciones de Marlovits S y cols (48,49) a excepción de la secuencia de 3D con gradiente eco con supresión grasa por lo que se evaluaron los parámetros de MOCART modificado según lo reportado por Lee KT y cols (50) en 2 planos distintos (sagital y coronal). Al no realizar secuencia 3D utilizamos el parámetro de intensidad de señal al doble de su puntaje original quedando así la escala de 0 a 100 puntos **Anexo F**. Los resultados tanto de MOCART como del Mapeo en T2 fueron evaluados por 2 observadores expertos y mostrando como resultados el promedio de los 2 evaluadores. Se calculó el coeficiente de correlación intraclase para cada uno de los parámetros.

### Segunda vista artroscópica

Se realizó una segunda vista artroscópica 1 año posterior a la cirugía de implante a los pacientes que bajo libre albedrío y sin ningún tipo de presión aceptaron someterse a dicho procedimiento, previa firma de consentimiento informado. Los videos de las cirugías fueron observados por 3 cirujanos experimentados en artroscopia de rodilla y cada uno realizó por separado una evaluación de la calidad del tejido reparado usando la escala especializada de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago (ICRS por sus siglas en inglés). **Anexo F**. Se obtuvo el promedio de las 3 evaluaciones para cada paciente.

### Biopsias

Al realizar la segunda vista, en aquellos pacientes que presentaron irregularidades en la superficie de reparación se realizó una estabilización mecánica con rasurador artroscópico y pinzas tipo “básquet”, el tejido retirado se recuperó y se fijó en paraformaldehído al 10%

para su posterior tinción. Se realizaron las tinciones de hematoxilina y eosina (51), Masson (52) y Safranina O (53) y se revisó bajo microscopía óptica.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores se expresan como el promedio y derivación estándar. Los datos cualitativos se expresan como valores absolutos o porcentajes. Se realizó una prueba de t de Student pareada para comparar los valores clínicos previos y 12 meses posteriores al implante. Los valores de Tegner no presentaron distribución normal por lo que se realizó prueba de rangos signados de Wilcoxon para compararlos. Se compararon los valores de mapeo en T2 en cartílago nativo y el implante utilizando una prueba t de student no pareada previa aprobación de Test de normalidad de Shaphiro-Wilk. Para comparar los valores de cada ROI a través del tiempo se realizó una prueba de ANOVA para mediciones repetidas comparando cada valor con el valor obtenido a los 3 meses. Se realizó una prueba de Bonferrioni como análisis post hoc. Se consideró como significancia estadística  $p < 0.05$ . Los datos se analizaron mediante el software SigmaPlot 12.3 para Windows. Se calculó el Índice de Correlación Intraclase de los 2 observadores participantes para determinar la consistencia de los valores obtenidos para las valoraciones pareadas de MOCART modificado y de las valoraciones cuantitativas del Mapeo T2, así como las valoraciones por 3 observadores de las segundas vistas artroscópicas. Estos datos se analizaron mediante el programa SPSS 23.0.

## RESULTADOS

### Datos demográficos

Del 24 de Abril al 8 de Diciembre del 2016 se implantaron los 11 pacientes integrados al estudio. La edad promedio de los pacientes fue de  $33.45 \pm 9.4$  (23 el menos y 57 el mayor), de los cuales 2 fueron mujeres y 9 hombres. El índice de masa corporal promedio fue de  $24.27 \pm 3.63$ . Se trataron 7 pacientes de la rodilla derecha y 4 de la rodilla izquierda. El tamaño promedio de la lesión fue de  $2.47 \pm 1.1 \text{ cm}^2$  siendo la localización más frecuente el cóndilo lateral. 6 pacientes presentaron alguna lesión asociada mientras que 5 pacientes presentaron la lesión condral como única patología de los cuales 1 paciente tuvo una lesión osteocondral (grado IV de ICRS), el resto de los pacientes presentaron lesiones grado III de ICRS. **Tabla 2.**

La cantidad de células CD 90 + obtenidas por paciente fue en promedio  $127.73 \times 10^6$  siendo en el paciente de menor obtención  $1.873 \times 10^6$  y en el de mayor obtención  $372.2 \times 10^6$ . El promedio de células implantadas por  $\text{cm}^2$  fue de  $58.69 \times 10^6$  siendo la menor concentración de  $1.242 \times 10^6$  y la mayor concentración de  $185.117 \times 10^6$ .

Todos los pacientes se apegaron y cumplieron el programa de rehabilitación con un mínimo del 80%. La meta principal de rehabilitación a un año consistió en fuerza extensora mínima del 80% con respecto a la rodilla sana y se cumplió en 100% de los pacientes.

	LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	TAMAÑO DE LA LESIÓN CM <sup>2</sup>	LESIONES ASOCIADAS	PROCEDIMIENTOS ASOCIADOS
1	CONDILO LATERAL	1	NINGUNA	NINGUNA
2	TROCLEA	4	NINGUNA	NINGUNA
3	CONDILO MEDIAL	1	LESIÓN DE LCA Y MENISCO MEDIAL	PLASTIA DE LCA Y COLOCACIÓN DE PROTESIS DE MENISCO MEDIAL (MISMO PROCEDIMIENTO)
4	CONDILO LATERAL	3	LESIÓN DE LCA Y MENISCO MEDIAL	PLASTIA DE LCA Y MENISECTOMÍA MEDIAL (PROCEDIMIENTO PREVIO)
5	TROCLEA	4	LESIÓN DE LCA	PLASTIA DE LCA (MISMO PROCEDIMIENTO)
6	CONDILO LATERAL	3	NINGUNA	NINGUNA
7	CONDILO LATERAL	2.6	LESIÓN DE LCA Y MENISCO LATERAL	PLASTIA DE LCA Y COLOCACIÓN DE PROTESIS DE MENISCO LATERAL (PROCEDIMIENTO PREVIO)
8	CONDILO LATERAL	2.2	NINGUNA	NINGUNA
9	TROCLEA	1	NINGUNA	NINGUNA
10	CONDILO LATERAL	3	LESIÓN DE MENISCO MEDIAL	REMODELACIÓN DE MENISCO MEDIAL (PROCEDIMIENTO PREVIO)
11	TROCLEA	2.2	LESIÓN DE MENISCO MEDIAL	REPARACIÓN DE MENISCO MEDIAL (PROCEDIMIENTO PREVIO)

*Tabla 2. Muestra las características de los pacientes según tamaño y localización de la lesión, así como la presencia o ausencia de lesiones y tratamientos asociados.*

## EVALUACIÓN CLÍNICA

### Parámetros de seguridad

Durante la movilización de células troncales algunos pacientes presentaron síntomas leves a moderados los cuales en ningún caso resultaron incapacitantes para las actividades diarias y en los casos más severos fueron controlados con analgésicos (Acetaminofem 1 gr vía oral). La mayoría de los síntomas fueron remitidos al tercer día. **Tabla 3.**

Los efectos adversos posteriores al implante fueron grado 1 o 2 del CTCAE v3.0, los cuales mostraron una tendencia a desaparecer en los meses siguientes. En el último periodo de

seguimiento (correspondiente de los 9 a los 12 meses) no se reportó ningún evento adverso.  
**Tabla 4.**

REPORTE EFECTOS ADVERSOS AL USO DE FILGRASTIM						
Paciente	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3	
	Reacción Adversa	Grado	Reacción	Grado	Reacción	Grado
1	Fatiga	1	Dolor-Pelvis	1	Dolor-Pelvis	1
2	Fatiga	2	Dolor-Espalda	1	SEAR	-
3	Dolor-Pelvis y Espalda	2	Dolor-Pelvis	1	SEAR	-
4	Dolor-Pelvis	1	Dolor-Pelvis	1	SEAR	-
5	Dolor-Pelvis y Espalda	2	Dolor-Pelvis y Espalda	2	Dolor-Pelvis	1
6	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-
7	Dolor-Espalda	1	SEAR	-	SEAR	-
8	Dolor-Espalda	2	Dolor-Cabeza	1	Dolor-Pelvis	1
9	Dolor-Cabeza y Espalda	1	Dolor-Espalda	1	SEAR	-
10	Dolor-Espalda	1	SEAR	-	SEAR	-
11	Dolor-Espalda	1	Dolor-Espalda	1	SEAR	-

*Tabla 3. Muestra los efectos adversos durante el proceso de movilización de células troncales. La dosis administrada de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (Filgrastim) fue de 300 µg/día subcutánea. La presencia de efectos adversos fue registrada desde la administración de la dosis hasta 24 horas posteriores a esta. SEAR: Sin Reacciones Adversas Reportadas.*

REPORTE DE EFECTOS ADVERSOS POSTERIOR AL IMPLANTE										
Paciente	PERIODO DE EVALUACIÓN									
	POSTQUIRURGICO A 2 SEMANAS		2 SEMANAS A 3 MESES		3 MESES A 6 MESES		6 MESES A 9 MESES		9 MESES A 12 MESES	
	Reacción	Grado	Reacción	Grado	Reacción	Grado	Reacción	Grado	Reacción	Grado
1	Dolor-Rodilla	2	Dolor-Rodilla	1	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-
2	Dolor-Rodilla / Derrame	2 / 1	Dolor-Rodilla	2	Dolor-Rodilla	1	SEAR	-	SEAR	-
3	Dolor-Rodilla / Derrame	1 / 1	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-
4	Dolor-Rodilla / Derrame	1 / 1	Dolor-Rodilla	1	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-
5	Dolor-Rodilla / Derrame	2 / 1	Dolor-Rodilla	1	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-
6	Dolor-Rodilla	1	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-
7	Dolor-Rodilla / Derrame	2 / 1	Dolor-Rodilla	1	Dolor-Rodilla	1	SEAR	-	SEAR	-
8	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-
9	Dolor-Rodilla	1	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-	SEAR	-
10	Dolor-Rodilla / Derrame	1 / 1	Dolor-Rodilla	1	Función articular*	1	SEAR	-	SEAR	-
11	Dolor-Rodilla	1	SEAR	-	SEAR	-	Dolor-Rodilla	1	SEAR	-

*Tabla 4. Muestra los efectos adversos reportados a partir del postoperatorio inmediato hasta los 12 meses del implante. Durante los 2 primeros periodos no valoró la función articular dado a que por requerimiento del protocolo de*

rehabilitación a todos los pacientes se difiere el apoyo por 6 semanas. \*Función articular corresponde rigidez leve y pérdida de los arcos de movilidad < 25% según lo descrito por el CTCAE v3.0. SEAR: Sin Reacciones Adversas Reportadas.

## Valoración por escalas clínicas

Todos los valores de escalas clínicas presentaron mejoría comparado con los valores obtenidos previos al implante **Tabla 5**. Los valores de Tegner previos a la lesión fueron de  $7.27 \pm 2$  comparado con los valores prequirúrgicos ( $3.00 \pm 1.55$ ) y a los 12 meses ( $4.18 \pm 1.66$ ) fueron superiores ( $p = 0.004$  para ambos casos).

EVOLUCIÓN CLÍNICA MEDIDA POR ESCALAS					
		Prequirúrgico	12 meses	Mejoría	p
	<b>Lysholm</b>	56.55 ± 19.11	75.36 ± 18.60	18.82 ± 19.45	<b>0.009</b>
	<b>IKDC</b>	46.21 ± 13.89	55.15 ± 9.52	8.95 ± 10.88	<b>0.021</b>
	<b>Tegner</b>	3.00 ± 1.55	4.18 ± 1.66	1.18 ± 1.17	<b>0.008</b>
<b>KOOS</b>	Síntomas	60.39 ± 18.99	81.91 ± 16.42	21.52 ± 20.56	<b>0.006</b>
	Dolor	60.31 ± 16.64	82.32 ± 12.18	22.01 ± 16.87	<b>0.001</b>
	Actividades de la vida diaria	69.38 ± 16.50	87.19 ± 10.85	17.81 ± 13.66	<b>0.002</b>
	Actividades deportivas y recreacionales	36.36 ± 26.09	61.36 ± 16.29	25.00 ± 30.66	<b>0.022</b>
	Calidad de vida	24.43 ± 14.91	46.02 ± 14.05	21.59 ± 14.35	<b>&lt;0.001</b>

**Tabla 5.** Muestra los valores prequirúrgicos y a 12 meses de seguimiento de las escalas clínicas, así como la mejoría de los valores de estas. Los valores se muestran como promedio ± Desviación estándar. En la columna derecha se muestran los valores de p.

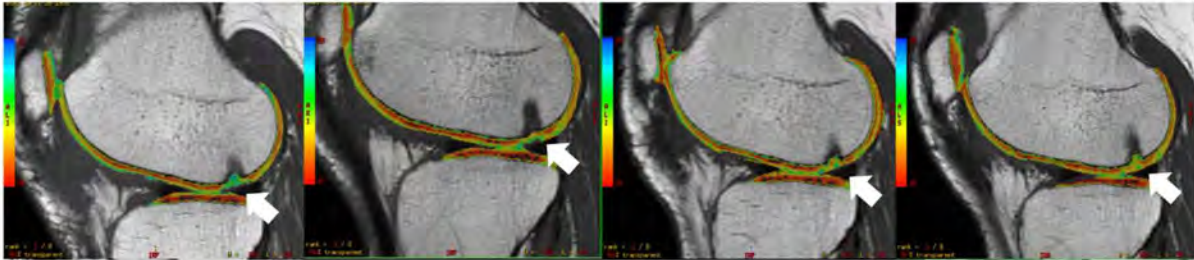
## Evaluación por imagen de la calidad del tejido de reparación

Los cambios morfológicos subjetivos se aprecian con respecto al tiempo de seguimiento. La coloración tiene una tendencia al verde-azul y progresivamente cambia al rojo-naranja que es la que muestra el cartílago nativo. En las **figuras 2 y 3** se aprecia un ejemplo del seguimiento por mapeo en T2. Al comparar el implante con el tejido nativo se aprecia como progresivamente se parece al cartílago nativo.

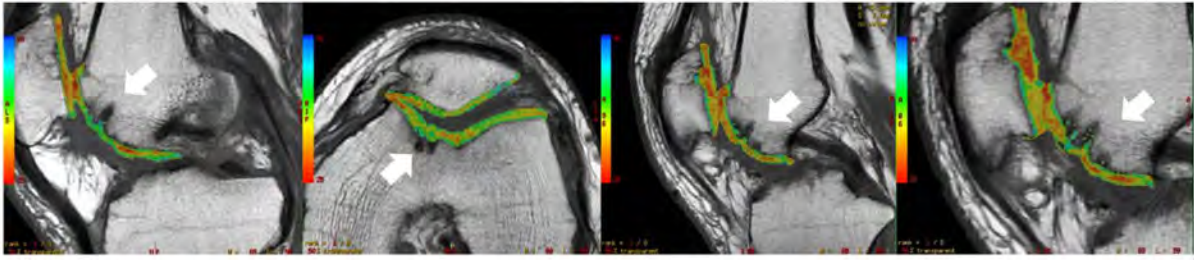


3 MESES                      6 MESES                      9 MESES                      12 MESES

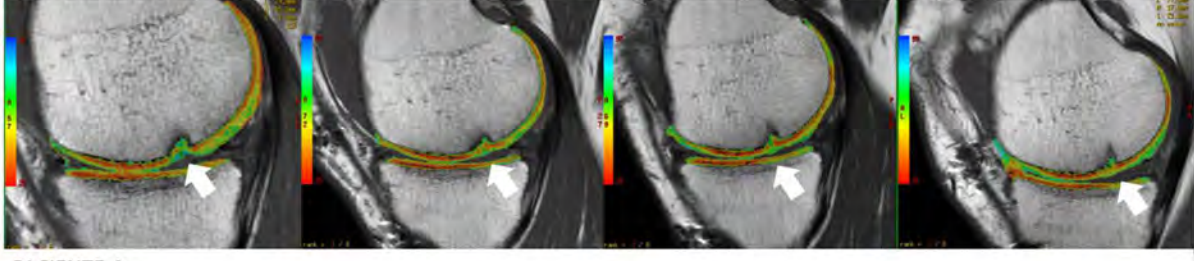
PACIENTE 1



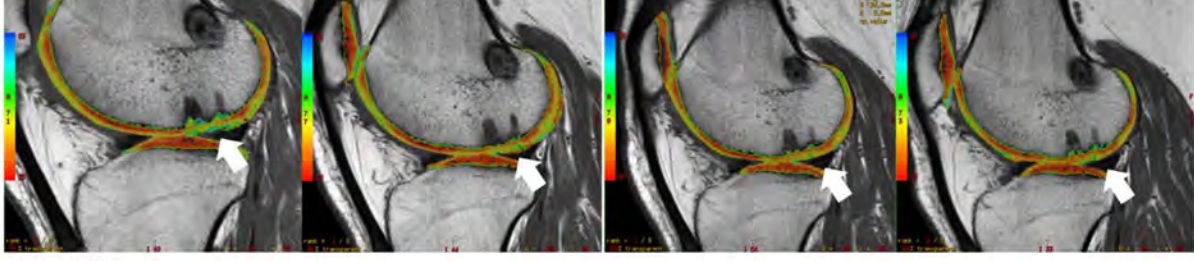
PACIENTE 2



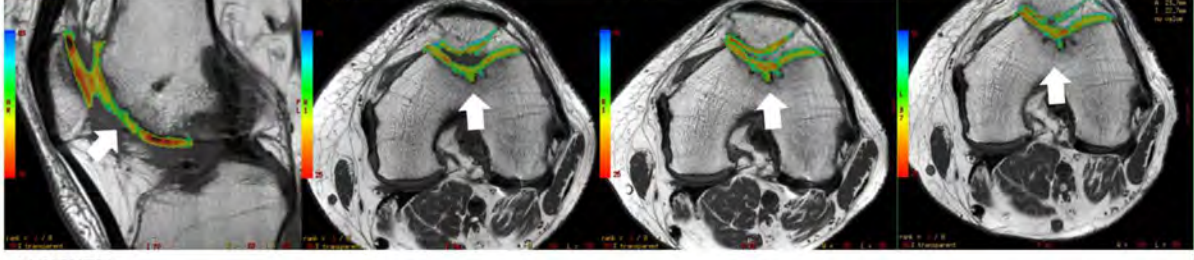
PACIENTE 3



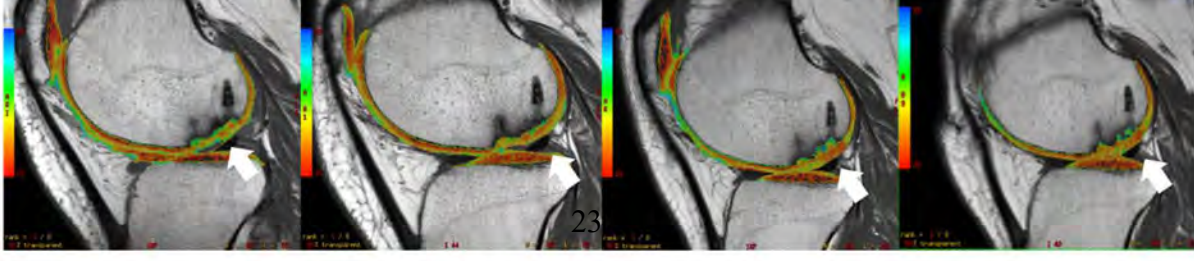
PACIENTE 4



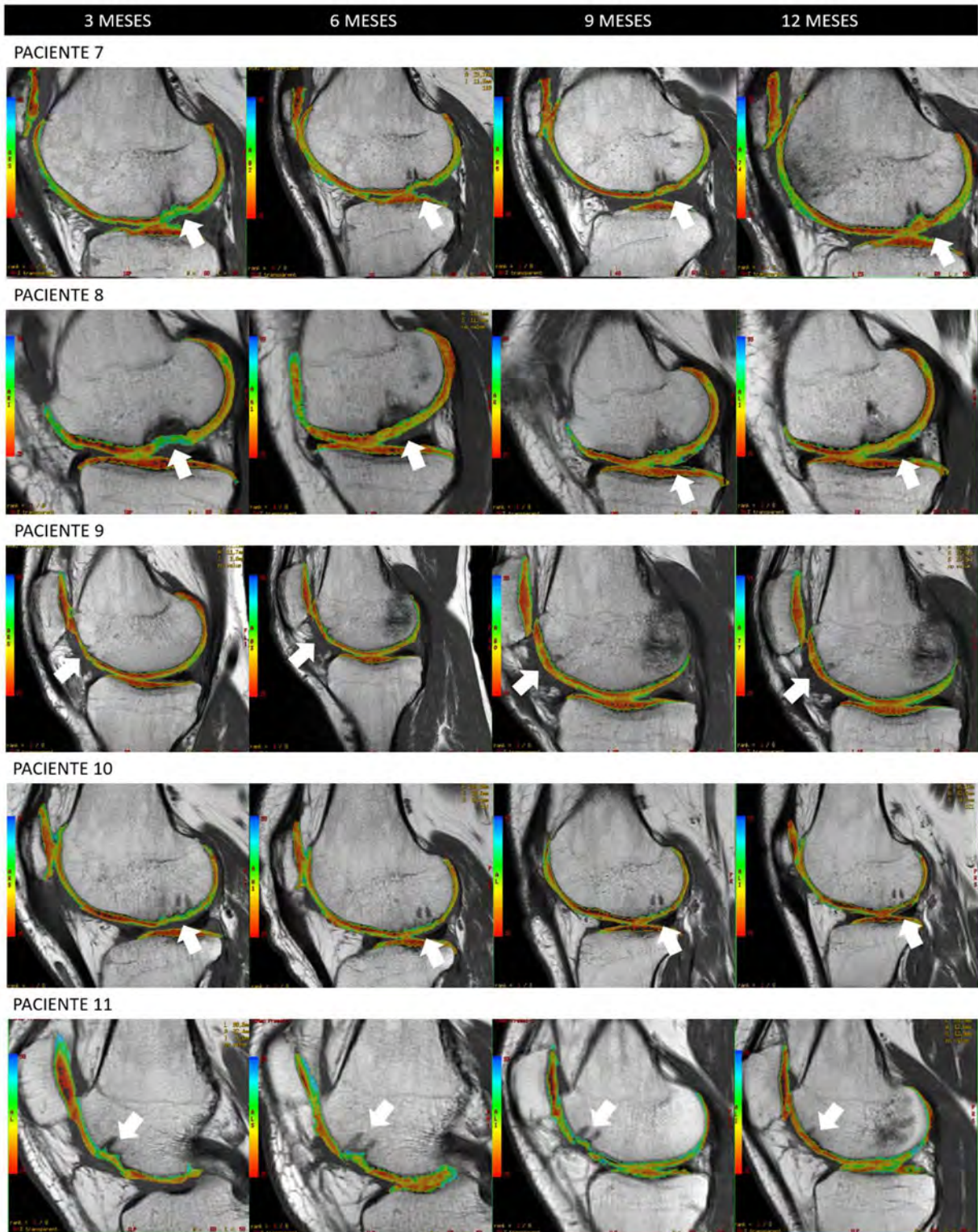
PACIENTE 5



PACIENTE 6

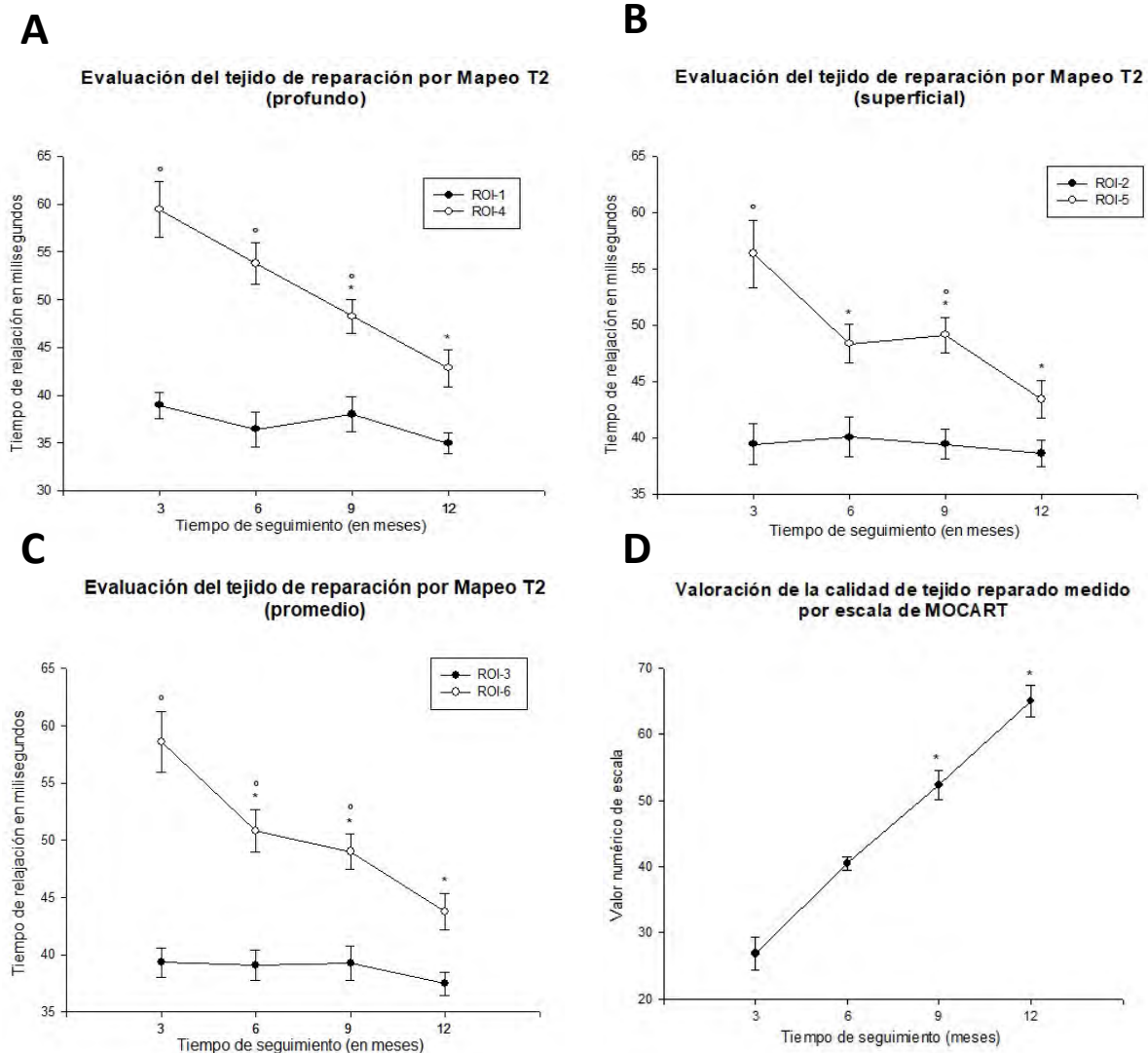






*Figuras 2 y 2. Muestra imágenes de mapeo T2 subsiguientes de los pacientes evaluados a los 3, 6, 9 y 12 meses de postoperatorios. Las flechas en blanco muestran la zona de lesión (distinguible por las marcas de las anclas en el hueso subcondral). En el paciente 2 a los 6 meses y en el paciente 5 a los 3 meses a pesar de que se tomaron secuencias diferentes a las solicitadas se logra observar la lesión en su totalidad por lo que se incluyeron en el seguimiento.*

Los valores del tiempo de relajación del agua en milisegundos se mantuvieron sin cambios a lo largo del seguimiento para el tejido nativo. La zona de lesión condral reparada tuvo valores más elevados en los 3 grupos (profundo ROI-4, superficial ROI-5 y promedio ROI-6) a los 3 meses con respecto a sus respectivos controles de tejido nativo (ROI-1, ROI-2 y ROI-3) los cuales fueron descendiendo progresivamente hasta los 12 meses, donde los valores no presentaron diferencias significativas con respecto a sus valores. La disminución de los valores del tiempo de relajación en milisegundos fue de  $16.58 \pm 9.04$  para ROI-4 ( $p < 0.001$ ), de  $12.94 \pm 7.54$  para ROI-5 ( $p < 0.001$ ), de  $14.08 \pm 7.08$  para ROI-6 ( $p < 0.001$ ).



**Figura 3:** A, B y C muestra la evaluación del tejido reparado por mapeo en T2 y los valores de su respectivo control: A tejido profundo, B tejido superficial, C promedio. D Muestra el seguimiento por RMN por valoración de MOCART modificado. \* Muestra diferencia significativa comparando con los niveles a 3 meses. ° Muestra diferencia comparando con el tejido nativo. Los valores de  $p$  se grafican posteriormente.

EVALUACIÓN DEL TEJIDO DE REPARACIÓN MEDIDO POR MAPEO T2									
	PROFUNDO			SUPERFICIAL			PROMEDIO		
	ROI-1	p	ROI-4	ROI-2	p	ROI-5	ROI-3	p	ROI-6
<b>3 MESES</b>	38.96 ± 4.55	< 0.001	59.43 ± 9.56	39.43 ± 6.08	< 0.001	56.35 ± 9.9	39.32 ± 4.26	< 0.001	58.57 ± 8.69
<i>p vs 3 meses</i>	0.272		0.168	0.937		0.002	0.717		0.003
<b>6 MESES</b>	36.46 ± 6.07	< 0.001	53.77 ± 7.23	40.06 ± 5.79	0.053	48.36 ± 5.69	39.08 ± 4.28	< 0.001	50.83 ± 6.22
<i>p vs 3 meses</i>	0.272		0.001	0.937		0.006	0.717		< 0.001
<b>9 MESES</b>	38.03 ± 6.13	0.009	48.26 ± 5.92	39.45 ± 4.5	0.009	49.12 ± 5.27	39.24 ± 5.04	0.002	49 ± 5.11
<i>p vs 3 meses</i>	0.272		< 0.001	0.937		< 0.001	0.717		< 0.001
<b>12 MESES</b>	34.95 ± 3.58	0.137	42.85 ± 6.42	38.61 ± 3.9	1	43.41 ± 5.41	37.45 ± 3.9	0.233	43.77 ± 5.24

**Tabla 6:** Muestra el valor promedio ± Desviación Estándar del tiempo de relajación en milisegundos de las regiones de interés (ROI). Se muestran los valores de p entre tejido profundo y superficial, así como del seguimiento comparado con los valores a los 3 meses.

Los valores de MOCART modificado aumentaron progresivamente de  $26.82 \pm 8.15$  a los 3 meses hasta  $65 \pm 8.06$  teniendo un aumento promedio de  $38.18 \pm 7.83$  puntos ( $p < 0.001$ ). Los valores de la escala de MOCART modificado no se correlacionaron con los valores de ROI-6 ( $p = 0.779$ ). El índice de correlación intraclase para los 2 evaluadores de MOCART modificado fue de 0.921 (IC95% 0.646 - 0.982); El índice de correlación intraclase para el caso de la medición del tiempo de relajación del agua en milisegundos del mapeo en T2 fue de .883 (IC 95% 0.804 - 0.930).

### Evaluación de la segunda vista artroscópica

Los 11 pacientes accedieron voluntariamente a realizar una segunda vista artroscópica. En todos los casos el implante se observó integrado al tejido adyacente, de aspecto y consistencia similar al cartílago nativo. Observamos un caso de hipertrofia del implante. El valor promedio de la evaluación mediante la escala de ICRS fue de  $10.13 \pm 1.97$ , siendo un valor muy cercano al máximo de dicha escala que es de 12. El valor promedio de la evaluación mediante la escala de Owesstry fue de  $7.06 \pm 2.21$ , 3 puntos por debajo del valor máximo que es de 10. Encontramos un coeficiente de correlación entre los valores de la escala de ICRS y los de la escala de Owesstry de 0.93 ( $p < 0.001$ ). **Figura 5.** El índice de correlación intraclase entre observadores fue de 0.907 (IC 95% 0.776 - 0.970) para el caso de la escala de ICRS, y de 0.907 (IC 95% 0.767 - 0.972) para el caso de Owesstry.



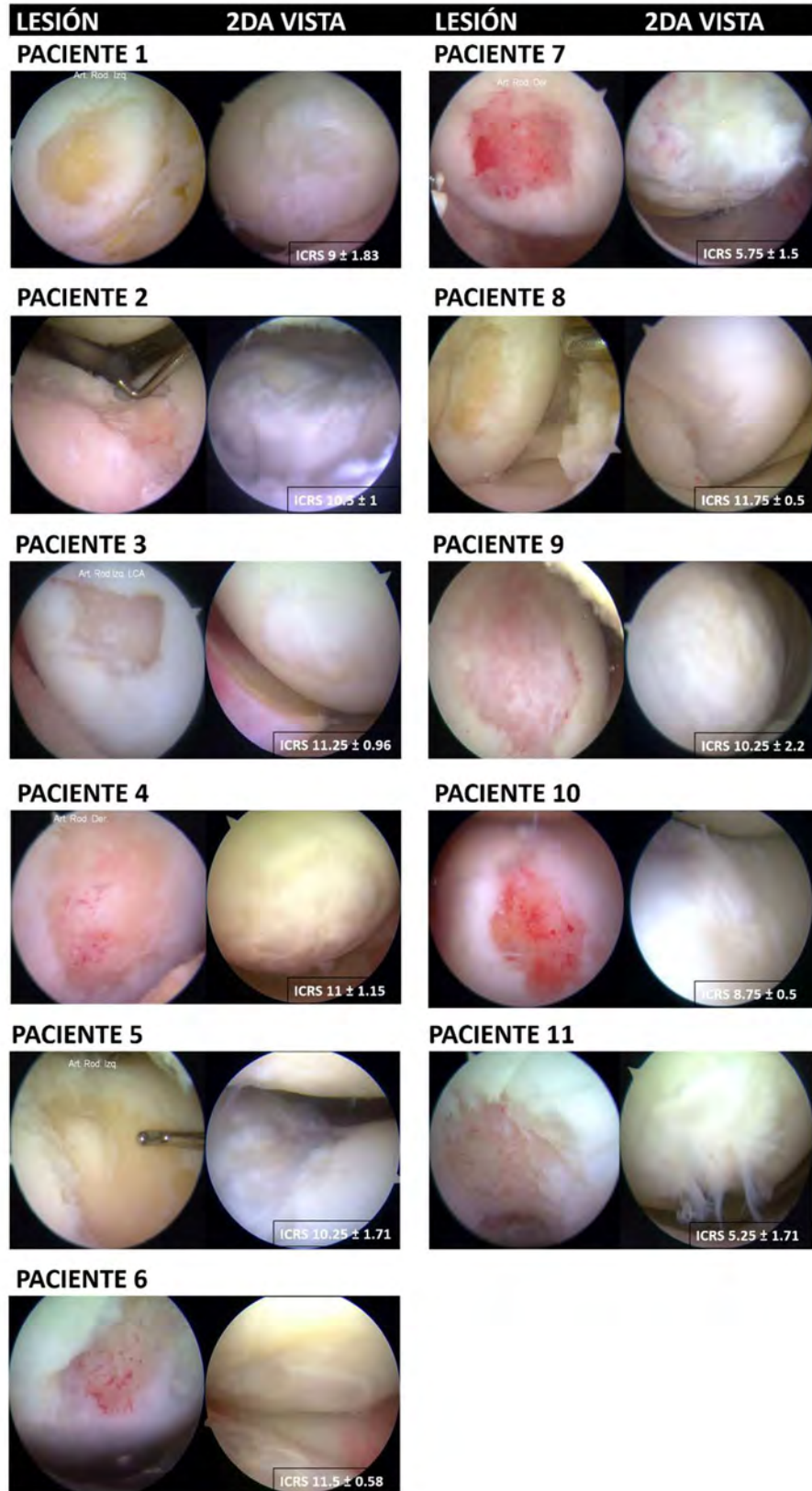


Figura 5: Muestra la lesión una vez desbridada de cada paciente así como la segunda vista de cada lesión un año posterior a su reparación. En la esquina inferior derecha se observa el valor Promedio ± Desviación Estándar de la evaluación cegada por 3 evaluadores mediante la escala de ICRS.

## Resultado de biopsias de tejido de reparación

Se realizó biopsia a 2 pacientes realizando las tinciones antes mencionadas. En ambos casos el tejido tomado fue superficial por lo que no fue valorable en su estructura completa y no fue aplicable la escala de ICRS para evaluación de biopsias. Observamos en ambos casos tejido con características mixtas: por un lado existen células ovaladas nucleadas y rodeadas de matriz extracelular que corresponde al fenotipo de un condrocito; y por otro lado observamos en menor cantidad células alargadas con características de fibrocondrocitos. En ambos casos las células con fenotipo de condrocitos fueron predominantes. Realizamos en ambos casos tinción con Safranina O y pudimos observar la presencia de proteoglicanos abundantes en la matriz extracelular de ambos casos. De igual modo la tinción de Masson pudo revelar que existe presencia abundante de fibras de colágena en la matriz extracelular.

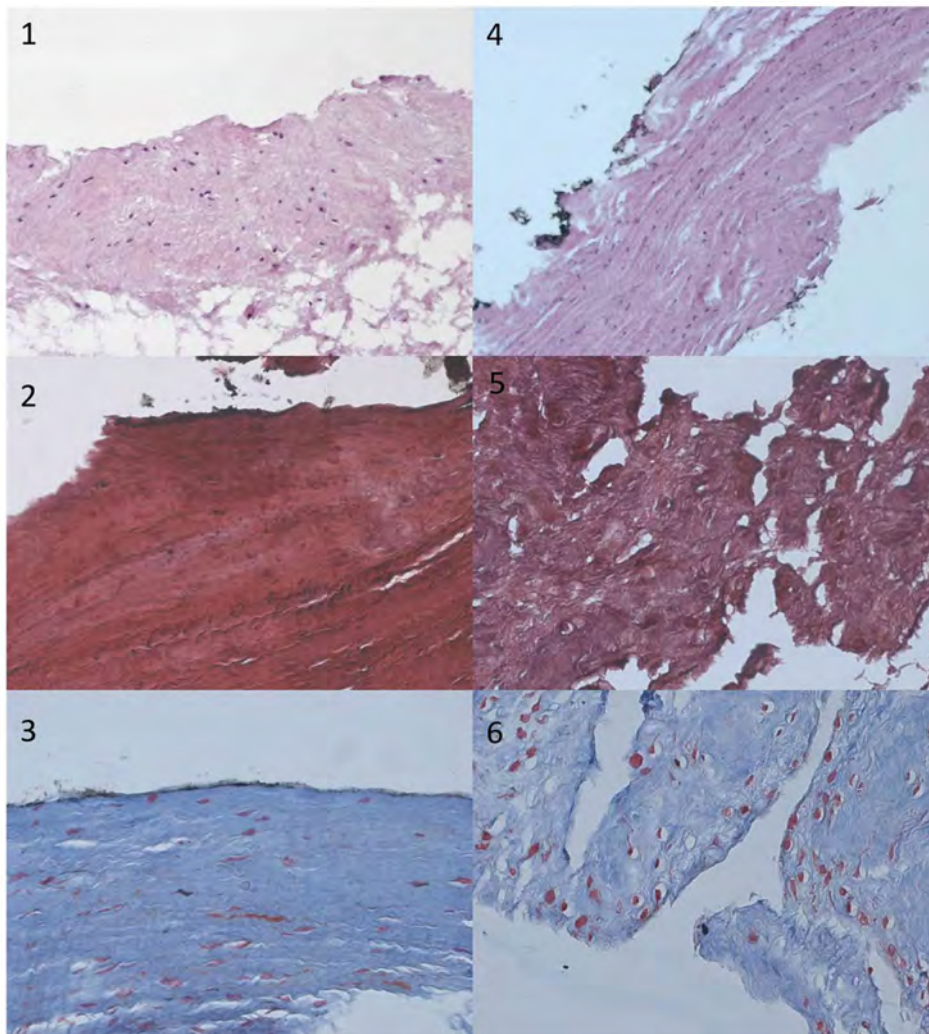


Figura 6: Biopsia de tejido de reparación de 2 pacientes observados por microscopía óptica con aumento de 40 x. 1 y 4 corresponde a tinciones de hematoxilina y eosina de 2 pacientes. 2 y 5 corresponden a tinción de Safranina O de los mismos pacientes. 3 y 6 corresponden a tinciones tricrómicas de Masson. Obsérvese la presencia de células mononucleadas redondas así como células alargadas. La tinción de Safranina O revela la abundancia de aminoglucanos en la matriz extracelular, así como la tinción tricrómica de Masson revela la presencia de fibras de colágena en la matriz extracelular.

## **Análisis Multivariado**

Se probaron modelos de regresión lineal múltiple para cada una de las siguientes variables dependientes: segunda vista artroscópica por ICRS y por Owestry, ROI-6 a los 12 meses, MOCART modificado a los 12 meses, así como para cada una de las escalas a los 12 meses: Lysholm, Tegner, IKDC y KOOS. Como variable independiente se probaron las siguientes: Edad, género, índice de masa corporal, lado afectado, tamaño de la lesión, número de células implantadas y presencia de lesiones asociadas. No se ajustó satisfactoriamente ningún modelo.

## **DISCUSIÓN**

### **Uso de Células Troncales Mesenquimales para reparación condral**

El uso de células troncales mesenquimales para la reparación de tejidos es una fuente relativamente nueva de estudio y que tiene grandes expectativas a futuro. En el campo de la ortopedia, el uso de células troncales mesenquimales para la reparación de cartílago ha cobrado importante interés en todo el mundo y esto es reflejado por la cantidad de publicaciones anuales sobre este tema que se reportan en constante aumento (54). Por su origen las células troncales mesenquimales pueden ser embrionarias las cuales su uso clínico es muy limitado dadas las implicaciones éticas para su obtención, así como potencial capacidad de producir tumores; y adultas cuya fuente de obtención es muy diversa: se pueden obtener de tejido sinovial, tejido adiposo, directamente de la médula ósea o de sangre periférica realizando una movilización farmacológica (28,55–57).

Los mecanismos por los cuales se lleva a cabo la diferenciación de las células troncales mesenquimales a un linaje condral no están del todo claros, sin embargo se ha evidenciado un mecanismo por el cual el TGF- $\beta$  estimula la condrogénesis a través de una vía de señalización dependiente principalmente de SOX-9 (58,59).

En la actualidad existen pocos estudios clínicos en los cuales se han utilizado células troncales mesenquimales, algunos de ellos son reportes de casos en los que realizan microfracturas por técnica abierta y agregan un andamio al cual inyectan un concentrado de aspirado de médula ósea en un solo paso (60–62) o de cultivo de células expandidas implantadas en un segundo tiempo quirúrgico (63) en los que muestran mejoría clínica y por imagen a corto plazo.

Por otra parte existen algunos series de casos del uso de células troncales mesenquimales derivadas de tejido adiposo y sinovial (64–66) que son inyectadas de manera intra-articular en rodillas con lesiones condrales o fases tempranas de artrosis y que producen mejoría clínica en los pacientes, sin embargo la evidencia de tejido de reparación no es contundente. Por otro lado se ha documentado que las células troncales mesenquimales al ser inyectadas de manera intra-articular tienen un efecto inmuno-modulador y anti-inflamatorio (67,68) lo cual explica cuando menos en parte la mejoría clínica que producen.

El uso de movilización farmacológica de células troncales mesenquimales para su extracción y posterior uso en ingeniería de tejidos es un procedimiento mínimo invasivo que ha mostrado ser seguro para el paciente como lo ha demostrado un seguimiento de 3928 donadores sanos durante 12 años de realización (69), siendo el principal efecto adverso el dolor óseo que se presentó en 93.5% de los casos, seguido de cefalea en 43% de los casos. En ninguno de los casos se suspendió la movilización por los efectos secundarios. En este seguimiento reportamos efectos adversos en 10 de los 11 pacientes siendo estos similares a lo reportado (dolor óseo y cefalea) los cuales fueron controlados y no contraindicaron la suspensión de la movilización. Por otro lado evitamos los potenciales efectos adversos y complicaciones del aspirado de médula ósea ya que este puede ocasionar morbilidad del sitio de toma como dolor crónico, disestesia e infección, entre otras (70).

Existen pocos estudios del uso de células troncales mesenquimales de sangre periférica para la reparación de lesiones condrales. El grupo de Saw y colaboradores (71) presentan un seguimiento en un grupo piloto de 5 pacientes sometidos al el mismo protocolo de movilización que utilizamos (3 dosis de 300 µg/día de Filgastrim) y que previa artroscopia y perforaciones del hueso subcondral de las lesiones inyectan dosis variables de células troncales mesenquimales CD105+ con ácido hialurónico durante 5 semanas presentando resultados de biopsias en los que se observa cierto grado de reparación de cartílago hialino. Posteriormente en un ensayo clínico controlado (72) comparan esta técnica con la inyección postoperatoria sólo del viscosuplementador y observan mayor calidad del tejido de reparación sin diferencias importantes en la evolución clínica entre los 2 grupos a 2 años de seguimiento. Cabe cuestionar que la inyección de células troncales mesenquimales es inespecífica, es decir no va dirigida a la lesión, sino a toda la articulación que si bien las CTM tienen gran capacidad de migración, no existe forma de asegurar que la cantidad de células que llegan a la lesión sea el óptimo. Por otro lado y como ellos lo demuestran, la viabilidad de las células obtenidas va disminuyendo con el tiempo al ser congeladas. La ventaja del tipo de técnica que usamos es que utilizamos CTM preestimuladas a una línea condral mediante sobrenadante de cultivo de condrocitos el cual es suplementado con suero del mismo paciente por lo que aprovechamos de la capacidad endógena de cada individuo para la reparación de tejidos. Además dirigimos la colocación de las CTM al sitio que precisamente queremos reparar, con lo que aseguramos que nuestra terapia vaya dirigida al sitio de interés.

### **Evaluación clínica medida por escalas**

Observamos un aumento progresivo de todas las escalas evidenciando mejoría en los valores prequirúrgicos con respecto a los de un año de evaluación, sin embargo cabe mencionar que esta mejoría no se debe única y exclusivamente al implante realizado, sino a todo el tratamiento consistente en movilización-implante-rehabilitación. Bajo este mismo supuesto previamente se publicó una serie de 10 pacientes tratados mediante implante de condrocitos autólogos en matriz y encapsulados (ICAME) (73) siendo la misma técnica quirúrgica utilizada en este trabajo, así como el mismo protocolo de rehabilitación sólo con diferencia en la fuente de células para la realización del implante. En el trabajo referido se observó una mejoría de Tegner de  $2.9 \pm 1.7$  preoperatorio a  $3.8 \pm 1.8$  a un año de seguimiento comparando con lo que reportamos fue una mejoría de  $3.00 \pm 1.5$  prequirúrgico a  $4.18 \pm 1.7$  a los 12 meses; la mejoría de Lysholm reportada para ICAME fue de  $51.8 \pm 25.1$  prequirúrgico a  $80.7$

$\pm 11.9$  a 1 año de seguimiento comparando a lo que reportamos fue de  $56.5 \pm 19.1$  a  $75.36 \pm 18.6$ , siendo comparativamente menor en este caso; la mejoría de IKDC reportada para ICAME fue de  $46.9 \pm 18.5$  prequirúrgico a  $66.3 \pm 14$  a los 12 meses del implante comparando con lo que reportamos que fue de  $46.21 \pm 13.9$  a  $66.15 \pm 9.5$ , siendo también este parámetro muy similar entre los 2 grupos. En el trabajo referido no se valoró la escala de KOOS ya que esta fue publicada posteriormente.

### **Evaluación de la calidad de reparación del tejido por RMN**

Utilizando el mismo estudio para comparar los valores del mapeo en T2 que obtuvimos con respecto a los mostrados por ICAME observamos que el valor del promedio del área control (ROI-3) de ICAME fue de  $36.03 \pm 5.1$  a los 3 meses de implantado y a los 12 meses no se modificó siendo de  $35.9 \pm 3.1$ , valores similares observamos en este estudios con valores de  $39.3 \pm 4.3$  a los 3 meses y  $37.4 \pm 3.9$  a los 12 meses. En el caso del implante (ROI-6) para ICAME se reportó un valor de  $53.7 \pm 10.7$  a los 3 meses disminuyendo a  $39.5 \pm 3.5$  a los 12 meses, y para el implante utilizado en este trabajo encontramos un descenso de  $58.6 \pm 8.7$  de los 3 meses a  $43.7 \pm 5.2$  a los 12 meses, valores ligeramente más elevados con respecto a ICAME. Para el caso del MOCART los valores referidos de ICAME fueron de  $40.0 \pm 16.2$  a los 3 meses ascendiendo hasta  $68.8 \pm 14$  a los 12 meses comparando con los valores que obtuvimos de  $26.8 \pm 8.1$  a los 3 meses hasta  $65 \pm 8.1$ , es decir a los 3 meses los valores para el implante de células troncales fueron relativamente menores por lo que aunque a los 12 meses son muy similares la mejoría para el implante de células troncales es aparentemente mayor.

### **Evaluación de las segundas vistas**

Se realizaron segundas vistas a todos los pacientes participantes. El esquema de evaluación fue el mismo utilizado por Ibarra y cols (73) que consiste en la valoración cegada de los videos artroscópicos por 3 cirujanos experimentados en técnicas de reparación condral y familiarizados con el sistema de calificación del ICRS. Se mostró el promedio de las 3 evaluaciones independientes. Para el caso de ICAME se reportó una calificación promedio de los 10 pacientes de  $10.38 \pm 0.79$  con un coeficiente de correlación intraclase reportado de 0.702; para el caso del implante de células troncales mesenquimales el promedio obtenido fue de  $10.13 \pm 1.97$  con un coeficiente de correlación intraclase de 0.907. Existe aún poco material sobre la valoración de segundas vistas artroscópicas ante el uso de células troncales mesénquimales para la reparación de lesiones condrales de rodilla. Koh y colaboradores (74) realizan una valoración de segundas vistas a un año de seguimiento de un implante de células troncales mesénquimales derivadas de tejido adiposo en 37 pacientes calificando el tejido de reparación mediante la escala de ICRS obteniendo 2 casos como grado I (12 puntos; normal), 7 grado II (8 a 11 puntos; cercano a lo normal), 20 grado III (4 a 7 puntos; anormal) y 8 grado IV (1 a 3 puntos; severamente anormal). En este trabajo de los 11 pacientes incluidos 3 correspondieron al grado I, 6 correspondieron al grado II y 2 al grado III, no se reportan grado IV.



## **Biopsias**

El grupo de ICRS creó un sistema de evaluación de biopsias de tejido de reparación condral (75), sin embargo la valoración de esta escala requiere disponer de una biopsia de espesor total que incluya hueso subcondral. En este trabajo no consideramos ético este tipo de procedimiento ya que el objetivo principal es la reparación de las lesiones de cartílago con el fin de obtener tejido que cubra la superficie de la lesión y que sea lo más parecido al tejido nativo por lo que tomar una biopsia de espesor total de este tejido de reparación implica una nueva lesión por muy pequeña que pueda ser y que se contraponen con los principios que buscamos. Las biopsias que tomamos no son más que tejido que creció de manera irregular el cual desbridamos durante la segunda vista artroscópica para dejar una lesión estable. En este tejido “no óptimo” para el estudio histológico pudimos observar la presencia de células ovaladas de núcleo redondo compatible con la morfología de un condrocito, sin embargo observamos la presencia, aunque en menor cantidad, de células alargadas fusiformes compatibles con la morfología de fibrocondrocitos o fibroblastos. Con las tinciones realizadas pudimos observar la presencia de fibras de colágena y de matriz extracelular compuesta por aminoglicanos que si bien no podríamos asumir contundentemente que es cartílago hialino, creemos que es una combinación justamente de cartílago similar al hialino en mayor parte y de fibrocartílago en menor participación, sin embargo el tejido estudiado es sólo superficial por lo que no sabemos el comportamiento histológico del resto del tejido por una parte, y por la otra debemos considerar las posibles variaciones entre un paciente a otro.

## **Limitaciones del estudio**

Este es un estudio piloto que busca mostrar la factibilidad de la técnica que presentamos, así como valorar parámetros de seguridad cumpliendo el principio de “antes que nada no dañar”. La efectividad de esta técnica comparada con el implante autólogo de condrocitos no es estudiada para fines de este trabajo por lo que no contamos un grupo control. Estudios futuros podrían tener este enfoque tanto en comparar la evolución clínica y por imagen, como en comparar los costos-efectividad con respecto al implante de condrocitos.

## **CONCLUSIONES**

En este trabajo presentamos una primer evidencia de que el trasplante de CTM autólogas obtenidas de sangre periférica previa estimulación con Filgrastim, y pre-estimuladas a la diferenciación a una línea celular condrogénica a través del cultivo con sobrenadante de cultivo de condrocitos alógenicos es una técnica que se puede utilizar con seguridad bajo los lineamientos de buenas prácticas, y que además es capaz de producir mejoría clínica en el paciente y que produce un tejido de reparación que muestra por RMN madurez progresiva parecida al implante con valores del tiempo de relajación del agua cada vez más cercanos a los valores del tejido nativo sano. Otra de las grandes limitantes de este estudio se basó en la falta de homogeneidad de la muestra ya que consideramos inicialmente incluir sólo pacientes con lesión condral en cóndilos en zona de carga y sin otra lesión asociada, sin embargo en la práctica fue imposible reclutar este tipo de pacientes tan homogéneos por lo que debimos ampliar los criterios de selección.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Paterson B, Poehling GG. Cartilage Injuries: A Review of 31,516 Knee Arthroscopies. *Arthroscopy*. 1997;13(4):456–60.
2. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: Study of 25,124 knee arthroscopies. *The Knee*. 2007;14(3):177–82.
3. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular Cartilage Defects in 1,000 Knee Arthroscopies. *Arthroscopy*. 2002;18(7):730–4.
4. Aroen A, Loken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, et al. Articular Cartilage Lesions in 993 Consecutive Knee Arthroscopies. *Am J Sports Med*. 2004;32(1):211–5.
5. Villalobos FE, Perez-Jimenez F, Cruz-Lopez F, Almazan A, Izaguirre AF, Ibarra C y cols. Low incidence of chondral injuries candidates for biological repair in 1309 knee arthroscopies. En *Nuevo Orleans*; 2010. p. 433.
6. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Jt Surg Br*. 1961;43:752–9.
7. Brittberg M, Aglietti P, Gambardella R, Hangody L, Hauselmann HJ, Jakob RP. ICRS Cartilage Injury Evaluation Package [Internet]. 2000. Disponible en: <https://cartilage.org/society/publications/icrs-score/>
8. Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am*. 1982;64(3):460–6.
9. Buckwalter JA. Articular Cartilage: Injuries and Potential for Healing. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998;28(4):192–202.
10. Vrahas MS, Mithoefer K, Joseph D. The long-term effects of articular impaction. *Clin Orthop*. 2004;(423):40–3.
11. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK. Microfracture technique for full-thickness chondral defects: Technique and clinical results. *Oper Tech Orthop*. 1997;7(4):300–4.
12. Benthien JP, Behrens P. Reviewing subchondral cartilage surgery: considerations for standardized and outcome predictable cartilage remodeling: A technical note. *Int Orthop*. 2013;37(11):2139–45.
13. Pridie K. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *Bone Jt Surg Br*. 1959;41:618–9.
14. Ficat RP, Ficat C, Gedeon P, Toussaint JB. Spongialization: a new treatment for diseased patellae. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;144:74–83.

15. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: Present status. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 1986;2(1):54–69.
16. Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: An evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009;37(10):2053–63.
17. Solheim E, Hegna J, Inderhaug E, Øyen J, Harlem T, Strand T. Results at 10–14 years after microfracture treatment of articular cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(5):1587–93.
18. Matsusue Y, Yamamuro T, Hama H. Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 1993;9(3):318–21.
19. Hangody L, Kish G, Kárpáti Z, Szerb I, Udvarhelyi I. Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1997;5(4):262–7.
20. Hangody L, Kish G, Kárpáti Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bély M. Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics.* 1998;21(7):751–6.
21. Andrade R, Vasta S, Pereira R, Pereira H, Papalia R, Karahan M, et al. Knee donor-site morbidity after mosaicplasty – a systematic review. *J Exp Orthop* [Internet]. 2016 [citado el 1 de noviembre de 2017];3(1). Disponible en: <http://jeo-esska.springeropen.com/articles/10.1186/s40634-016-0066-0>
22. Assenmacher AT, Pareek A, Reardon PJ, Macalena JA, Stuart MJ, Krych AJ. Long-term Outcomes After Osteochondral Allograft: A Systematic Review at Long-term Follow-up of 12.3 Years. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2016;32(10):2160–8.
23. LaPrade RF, Botker J, Herzog M, Agel J. Refrigerated Osteoarticular Allografts to Treat Articular Cartilage Defects of the Femoral Condyles: A Prospective Outcomes Study. *J Bone Jt Surg-Am Vol.* 2009;91(4):805–11.
24. Krych AJ, Robertson CM, Williams RJ, the Cartilage Study Group. Return to Athletic Activity After Osteochondral Allograft Transplantation in the Knee. *Am J Sports Med.* 2012;40(5):1053–9.
25. Peterson L, Menche D, Grande D, Pitman M. Chondrocyte transplantation – an experimental model in rabbits. *Trans Orthop Res Soc.* 1986;9:218.
26. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994;331(14):889–95.

27. Dominici M, Le Blank K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–7.
28. Berebichez-Fridman R, Gómez-García R, Granados-Montiel J, Berebichez-Fastlicht E, Olivos-Meza A, Granados J, et al. The Holy Grail of Orthopedic Surgery: Mesenchymal Stem Cells—Their Current Uses and Potential Applications. *Stem Cells Int*. 2017;1–14.
29. Hjortholm N, Jaddini E, Hałaburda K, Snarski E. Strategies of pain reduction during the bone marrow biopsy. *Ann Hematol*. 2013;92(2):145–9.
30. Souza LM, Boone TC, Gabilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science*. 1986;232(4746):61–5.
31. Mitchell S, Li X, Woods M, Garcia J, Hebard-Massey K, Barron R, et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(5):702–16.
32. Flores Espitia, Erika Mireya. Detección de colágena tipo II, agrecano, SOX 9 y colágena tipo I, análisis molecular comparativo de cartílago articular normal y condrocitos cultivados en dos tipos de cultivo primario [Tesis de Maestría en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2008.
33. Guevara Sánchez, Víctor Raúl. Evaluación clínica y por imagen de pacientes con lesiones de cartílago articular de rodilla, sometidos a implante de condrocitos autólogos en matriz encapsulados (ICAME), grupo piloto [Tesis de especialidad en ortopedia]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.
34. Lombardero Goldaracena, José German. Evaluación por resonancia magnética, artroscopia e histología de defectos condrales en caballos, reparados mediante técnicas de ingeniería de tejidos [Tesis de Maestría en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2005.
35. Olivos Meza, Anell. Evaluación de la viabilidad y la capacidad condrogénica de los condrocitos cadavéricos co-cultivados en un modelo tridimensional para la reparación de cartílago articular [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2016.
36. Pineda Aranda Abraham. Evaluación morfológica de células pluripotenciales mesenquimales de equino en un polímero biodegradable [Tesis de Maestría en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.

37. Villalobos-Córdoba Félix Enrique. Evaluación morfológica de la reparación con técnicas de ingeniería de tejidos de defectos osteocondrales en un modelo porcino [Tesis de especialidad en ortopedia]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2005.
38. Villalobos-Córdoba Félix Enrique. Evaluación clínica y por imagen con mapeo en T2 por resonancia magnética del trasplante de condrocitos autólogos vs microfracturas para la reparación de cartílago articular en rodilla. Ensayo clínico controlado. [Tesis de maestría en ciencias médicas]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014.
39. Wilmoth GH. Handbook in research and evaluation, Second Edition Stephen Isaac and William B. Michael San Diego, CA: EDITS Pubs., 1981. Group Organ Stud. 1982;7(1):124–6.
40. Nieswiadomy RM. Foundations of nursing research. 5th ed. Upper Saddle River, N.J: Pearson/Prentice Hall; 2008. 425 p.
41. Jinchun L, Xia L, Guangdong Z, Ran X, Yilin C. Conditioned Medium from Chondrocyte/ Scaffold Constructs Induced Chondrogenic Differentiation of Bone Marrow Stromal Cells. *Anat Rec Hoboken*. 2012;295(7):1109–16.
42. Martínez HR, Molina-Lopez JF, González-Garza MT, Moreno-Cuevas JE, Caro-Osorio E, Gil-Valadez A, et al. Stem Cell Transplantation in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: Methodological Approach, Safety, and Feasibility. *Cell Transplant*. 2012;21(9):1899–907.
43. Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med*. mayo de 1982;10(3):150–4.
44. Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop*. 1985;(198):43–9.
45. Anderson AF, Irrgang JJ, Kocher MS, Mann BJ, Harrast JJ, Members of the International Knee Documentation Committee. The International Knee Documentation Committee Subjective Knee Evaluation Form: Normative Data. *Am J Sports Med*. 2006;34(1):128–35.
46. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)—Development of a Self-Administered Outcome Measure. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998;28(2):88–96.
47. Trotti A, Colevas A, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):176–81.

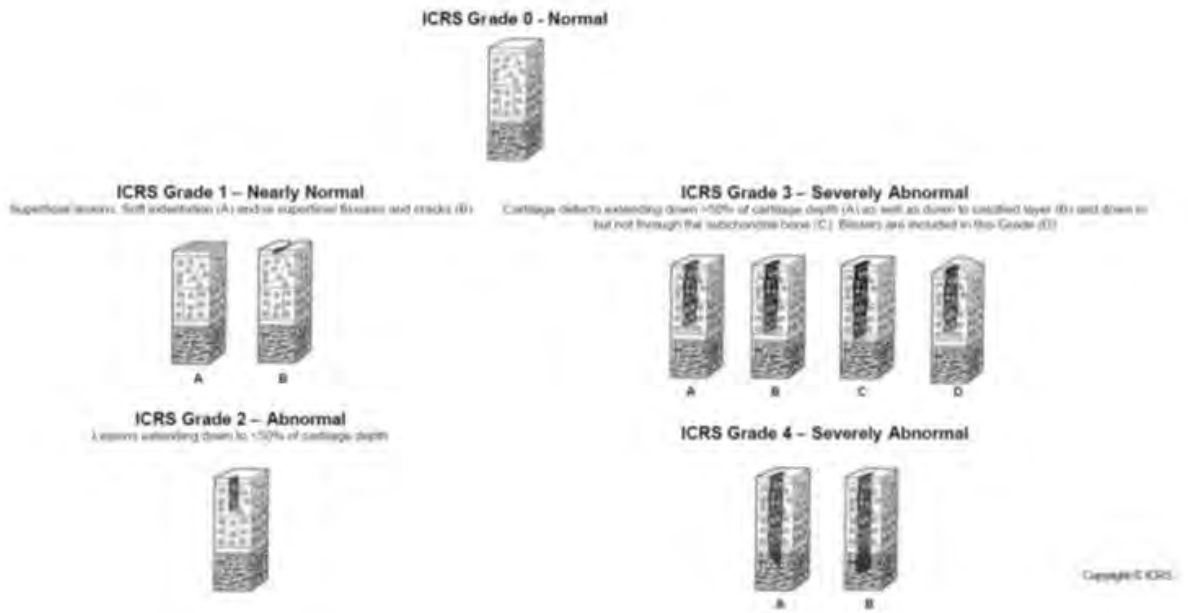
48. Marlovits S, Striessnig G, Resinger CT, Aldrian SM, Vecsei V, Imhof H, et al. Definition of pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 2004;52(3):310–9.
49. Marlovits S, Singer P, Zeller P, Mandl I, Haller J, Trattnig S. Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: Determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *Eur J Radiol.* 2006;57(1):16–23.
50. Lee KT, Choi YS, Lee YK, Cha SD, Koo HM. Comparison of MRI and Arthroscopy in Modified MOCART Scoring System After Autologous Chondrocyte Implantation for Osteochondral Lesion of the Talus. *Orthopedics* [Internet]. 2011 [citado el 21 de enero de 2018]; Disponible en: <http://www.slackinc.com/doi/resolver.asp?doi=10.3928/01477447-20110627-10>
51. Harris H. On the Rapid Conversion of Haematoxylin into Haematein in Staining Reactions. *J Appl Microsc Lab Methods.* 1900;3(3):777.
52. Masson P. Some histological methods. Tricrome staining and their preliminary technique. *J Tech Methods.* 1929;12(75).
53. Lillie RD, Fulmer HM. *Histopathologic Technic and Practical Histochemistry.* 4a Ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1996. 657 p.
54. Paschos NK, Sennett ML. Update on mesenchymal stem cell therapies for cartilage disorders. *World J Orthop.* 2017;8(12):853–60.
55. De Bari C, Dell’Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1928–42.
56. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284(5411):143–7.
57. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* 2002;13(12):4279–95.
58. Bi W, Deng JM, Zhang Z, Behringer RR, de Crombrughe B. Sox9 is required for cartilage formation. *Nat Genet.* 1999;22(1):85–9.
59. Akiyama H. The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes Dev.* 2002;16(21):2813–28.
60. Shetty AA, Kim SJ, Shetty V, Stelzeneder D, Shetty N, Bilagi P, et al. Autologous bone-marrow mesenchymal cell induced chondrogenesis: Single-stage arthroscopic cartilage repair. *Tissue Eng Regen Med.* 2014;11(3):247–53.

61. Gigante A, Cecconi S, Calcagno S, Busilacchi A, Enea D. Arthroscopic knee cartilage repair with covered microfracture and bone marrow concentrate. *Arthrosc Tech*. 2012;1(2):e175-180.
62. Enea D, Cecconi S, Calcagno S, Busilacchi A, Manzotti S, Kaps C, et al. Single-stage cartilage repair in the knee with microfracture covered with a resorbable polymer-based matrix and autologous bone marrow concentrate. *The Knee*. 2013;20(6):562–9.
63. Haleem AM, Singergy AAE, Sabry D, Atta HM, Rashed LA, Chu CR, et al. The Clinical Use of Human Culture-Expanded Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transplanted on Platelet-Rich Fibrin Glue in the Treatment of Articular Cartilage Defects: A Pilot Study and Preliminary Results. *Cartilage*. 2010;1(4):253–61.
64. Koh Y-G, Jo S-B, Kwon O-R, Suh D-S, Lee S-W, Park S-H, et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2013;29(4):748–55.
65. Kim YS, Choi YJ, Suh DS, Heo DB, Kim YI, Ryu J-S, et al. Mesenchymal Stem Cell Implantation in Osteoarthritic Knees: Is Fibrin Glue Effective as a Scaffold? *Am J Sports Med*. 2015;43(1):176–85.
66. Pers Y-M, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial: ASCs for Severe OA of the Knee. *STEM CELLS Transl Med*. 2016;5(7):847–56.
67. Jorgensen C, Djouad F, Bouffi C, Mrugala D, Noël D. Multipotent mesenchymal stromal cells in articular diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(2):269–84.
68. Du W-J, Reppel L, Leger L, Schenowitz C, Huselstein C, Bensoussan D, et al. Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Bone Marrow and Adipose Tissue Maintain Their Immunosuppressive Properties After Chondrogenic Differentiation: Role of HLA-G. *Stem Cells Dev*. 2016;25(19):1454–69.
69. Hölig K, Kramer M, Kroschinsky F, Bornhäuser M, Mengling T, Schmidt AH, et al. Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. *Blood*. 2009;114(18):3757–63.
70. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(3):454–64.
71. Saw K-Y, Anz A, Merican S, Tay Y-G, Ragavanaidu K, Jee CSY, et al. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood progenitor cells and hyaluronic acid after arthroscopic subchondral drilling: a report of 5 cases with histology. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2011;27(4):493–506.

72. Saw K-Y, Anz A, Siew-Yoke Jee C, Merican S, Ching-Soong Ng R, Roohi SA, et al. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: a randomized controlled trial. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2013;29(4):684–94.
73. Ibarra C, Izaguirre A, Villallobos E, Masri M, Lombardero G, Martinez M, et al. Follow-up of a New Arthroscopic Technique for Implantation of Matriz-Encapsulated Autologous Chondrocytes in the Knee. *Arthroscopy. J Arthrosc Relat Surg*. 2014;30(6):715–26.
74. Koh YG, Choi YJ, Kwon OR, Kim YS. Second-Look Arthroscopic Evaluation of Cartilage Lesions After Mesenchymal Stem Cell Implantation in Osteoarthritic Knees. *Am J Sports Med*. 2014;42(7):1628–37.
75. Mainil-Varlet P, Van Damme B, Nestic D, Knutsen G, Kandel R, Roberts S. A New Histology Scoring System for the Assessment of the Quality of Human Cartilage Repair: ICRS II. *Am J Sports Med*. 2010;38(5):880–90.



# ANEXO A



Tomado con autorización de Brittberg M, Peterson L. Introduction to an articular cartilage classification. ICRS Newsletter. 1998; 1:5-8. [www.cartilage.org](http://www.cartilage.org); ICRS Cartilage Injury Evaluation Package.



Instituto Nacional  
de Rehabilitación  
Comité de Investigación

México, D.F., a 11 de Octubre de 2013.

**Dr. José Clemente Ibarra Ponce de León**  
**Investigador responsable**  
**Presente**

Por medio de la presente hacemos de su conocimiento, que el Comité ha aprobado la extensión de la fecha de término, de su proyecto titulado: **"Transplante de células autólogas para la regeneración de cartilago articular. Ensayo clínico controlado."**, con número de registro definitivo **01/11** y número de convenio **SECITI 079 BIS/2013** y **SECITI/INR/GOB25/2013** ante la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación del Distrito Federal. Siendo la nueva fecha de término **31-12-2016**.

**Investigador**  
**Responsable: José Clemente Ibarra Ponce de León**

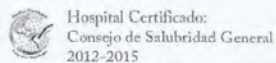
**Participantes:** María Cristina Velasquillo Martínez      Félix Enrique Villalobos Córdova  
Carlos Javier Pineda Villaseñor

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**M. en C. Carlos Francisco Argüelles**  
**Secretario Técnico del Comité**

c.c.p. Archive,  
pga



División de Rehabilitación Ortopédica  
Centro Colaborador de la OPS/OMS para  
la Investigación y Rehabilitación Médica  
2011-2015



Certificado ECMX-0540/09  
ISO 9001:2008  
2012-2015

Calz. México Xochimilco No. 289, Col. Arenal de Guadalupe, C.P. 14389, Delegación Tlalpan, México, D.F.  
Tel.: (55) 5999 1000 [www.inr.gob.mx](http://www.inr.gob.mx)


**INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN**

Calzada México Xochimilco No. 289. Col. Arenal de Guadalupe. Delegación Tlalpan.  
México, Distrito Federal. C.P 14389.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO AUTORIZACION CONSIDERADO PARA EL  
PROTOCOLO DE INVESTIGACION: "Trasplante de Células Autólogas para la Reparación  
Artroscópica de Lesiones de Cartilago Articular en la Rodilla de Pacientes en Edad  
Productiva"**

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Delegación: \_\_\_\_\_ CP \_\_\_\_\_ Ciudad: \_\_\_\_\_  
 Teléfono casa: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_  
 Correo electrónico: \_\_\_\_\_  
 Tutor (en caso de menor de edad): \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de Investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:** Aproximadamente uno de cada seis adultos mayores en México son afectados por enfermedades articulares degenerativas (osteoartritis), sin dejar de mencionar el elevado número de pacientes jóvenes con lesiones de cartilago secundarias a accidentes o traumatismos. En la actualidad, no existe aún ningún método científicamente comprobado que regenere apropiadamente la estructura y función del cartilago articular nativo. Para la ciencia y la medicina, es de considerable importancia desarrollar técnicas seguras y efectivas para eliminar el dolor y las limitaciones funcionales a los que están sometidos los pacientes con lesiones articulares.

Una de las líneas actuales que nos permite formar cartilago es a partir del *cultivo celular*. En el caso del cultivo de condrocitos se requiere una biopsia (muestra) proveniente de una zona sana de la rodilla; sin embargo el número de células (condrocitos) obtenidas en esa pequeña muestra es muy escaso para reparar una lesión. Ante esto se podría decir que "se quita tejido de una zona sana para pasarlo a una zona lesionada" pero a través de 2 procedimientos quirúrgicos: toma de biopsia e implante de las células cultivadas en el laboratorio. Una opción viable y sin necesidad de requerir 2 cirugías es la utilización de células troncales



mesenquimales (células madre). Generalmente estas células han sido extraídas de la médula ósea de la cresta ilíaca (hueso de "la cadera"), lo cual involucra un procedimiento quirúrgico con los riesgos (anestesia, sangrado, infección, etc.) y gastos que lo conllevan. Estas circunstancias hacen a esta técnica poco eficaz y segura para el donador.

Una fuente alternativa de obtención de "células madre", sin necesidad de otra cirugía son las *células troncales movilizadas* de sangre periférica; la cual se considera una opción técnicamente más sencilla, con menor costo y sobre todo con menor riesgo para el donador.

Este procedimiento implica la administración intramuscular de factores de crecimiento (sustancias que estimulan movilización de las células troncales de los órganos que las producen hacia el torrente sanguíneo). Días después de la administración de los factores de crecimiento, se extrae una cantidad de sangre por la vena como si fuera a donar un paquete globular. Dicha sangre contendrá un elevado contenido de células madre que pueden dar origen a las células del cartilago y de esta forma reducir la necesidad de tomar la biopsia de una zona sana para pasarlo a otra zona enferma.

El procedimiento de movilización celular será llevado a cabo bajo el protocolo ya establecido por investigadores del TEC de Monterrey, con la aplicación de 10u/Kg/día en la región deltoides (brazo) durante 3 días consecutivos, tomando la muestra en el Banco de Sangre del Instituto Nacional de Rehabilitación al día 4 (un día después de la última aplicación).

**BENEFICIOS DEL ESTUDIO.** Todos los pacientes que autoricen participar en éste estudio recibirán asesoría y apoyo médico continuo. Este protocolo forma parte de un estudio de investigación amplio. Se cuenta con diversas líneas de investigación y de los cuales los beneficios esperados son: aliviar el dolor, mejorar la movilidad de la articulación, retorno a actividades deportivas y prevenir la progresión a osteoartritis (OA).

**PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.** En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos. No se le administrará ningún medicamento o sustancia extra a los factores de crecimiento (Filgastrim).

**RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO.** Este protocolo se considera como una investigación con riesgo mayor al mínimo al tratarse de un estudio con invasión al extraer sangre y realizar un procedimiento quirúrgico según la Ley General de Salud en Materia de Investigación. Los eventos adversos que pueden esperar son dolor en esternón y crestas ilíacas, dolor persistente, crecimiento anormal del cartilago reparado, crepitación, inflamación, derrame articular, o rigidez articular. Los riesgos de la cirugía que son: infección, lesiones nerviosas y vasculares en la rodilla afectada, y eventos adversos relacionados con la anestesia y medicamentos como hipersensibilidad.

#### **ACLARACIONES:**

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted si no acepta la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
  
- No tendrá que hacer gastos extras durante el estudio, ni recibirá pago por su participación; sin embargo al tratarse de un proyecto FINANCIADO POR SECITI, el costo de los factores de crecimiento, cultivo celular, material utilizado para la cirugía y estudios de seguimiento (Resonancia Magnética) para evaluar su adecuada evolución NO TENDRAN NINGUN COSTO PARA USTED.
- Existen otras opciones para estos tratamientos, como no realizar nada, rehabilitación y terapia física, uso de medicamentos analgésicos y micro fracturas (procedimiento quirúrgico en el que se realizan perforaciones al hueso para producir un sangrado y formar un tejido similar al cartilago pero con una menor calidad y por tanto durabilidad limitada a 5a).
- En caso de presentar complicaciones como infección, sensación repetida de bloqueo de la articulación o dolor constante después de la cirugía pudiera requerir una nueva cirugía para tratar estas complicaciones.
- Como parte de la evaluación de los resultados de este proyecto de investigación se realizarán encuestas (escalas clínicas) y resonancias magnéticas a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento, así como un segundo procedimiento quirúrgico a los 12 meses (Segunda Vista Artroscópica) para evaluar la formación e integración del nuevo tejido a su articulación, así como para detectar de forma preventiva efectos adversos que pudieran ocasionarle complicaciones funcionales.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Asimismo, por mi propio derecho, en pleno uso de mis facultades y por mi libre decisión, otorgo la más amplia autorización al Instituto Nacional de Rehabilitación, a efecto de que se lleve a cabo la conservación de tejidos y células, para propósitos científicos y de enseñanza. Finalmente, autorizo la toma de fotografías y/o videos en el transcurso de mi tratamiento con el propósito de utilizarlos en la enseñanza y/o publicaciones de tipo médico conservando la confidencialidad.



Estoy consciente que los procedimientos, pruebas y tratamientos realizados serán para el beneficio de los pacientes con lesiones del cartilago articular; tendiendo como objetivos reducir el dolor, mejorar la movilidad articular y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación, en el momento que yo así lo desee y que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo, no se verá afectada.

_____	_____
<b>Nombre del Paciente o Tutor</b>	<b>Firma</b>
_____	_____
<b>Nombre del Testigo</b>	<b>Firma</b>

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al participante la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

_____	_____
<b>Nombre del Investigador Responsable</b>	<b>Firma</b>

México DF. ha \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016

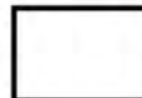
Ante cualquier eventualidad o duda puede contactar a los Investigadores:  
Teléfono: 55-99-10-00, Ext. 19907

Dr. Reynaldo H Arredondo Valdés: 5527410001  
Dra. Anell Olivos Meza: 5541331827

# ANEXO D

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
SERVICIO DE ARTROSCOPIA Y ORTOPEDIA DEL DEPORTE  
ESCALA DE LYSHOLM

Puntaje Total  $\Sigma$  1-8=



Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Diagnóstico: \_\_\_\_\_

( ) Preoperatorio ( ) 3 meses ( ) 6 meses ( ) 8 meses ( ) 1 año ( ) 2 años ( ) \_\_\_\_\_ años

Parámetro	Hallazgo	Puntos
1.-Cojeas / Rengueas	No	5
	Leve	3
	Severa y constante	0
		Puntos =
2.-Soporte	Camino sin soporte	5
	Necesito bastón o muletas	3
	No puedo apoyar	0
		Puntos =
3.-Subir escaleras	Sin problemas	10
	Levemente incapacitado	6
	Un paso a la vez	2
	No puedo	0
		Puntos =
4.-Ponerse en cuclillas	Sin problemas	5
	Levemente incapacitado	4
	Solo hasta 90 grados	2
	No puedo	0
		Puntos =
6.-Siento inestable (foja) mi rodilla	Nunca	25
	Rara vez con el ejercicio	20
	Frecuentemente con el ejercicio	15
	Ocasionalmente en las actividades de la vida diaria	10
	Frecuentemente en las actividades de la vida diaria	5
	A cada paso	0
		Puntos =
8.-Dolor al caminar	No	25
	Inconstante y leve con ejercicio severo	20
	Marcado durante ejercicio severo	15
	Marcado al caminar más de 2 km	10
	Marcado al caminar menos de 2km	5
	Constante y severo	0
		Puntos =
7.-Inflamación al caminar	No	10
	Con ejercicio severo	6
	Con las actividades de la vida diaria	2
	Todo el tiempo	0
		Puntos =
8.-Bloqueo de la rodilla	No se bloquea	15
	Sensación de que se atora pero no se bloquea	10
	Se bloquea ocasionalmente	6
	Se bloquea frecuentemente	2
	Bloqueada actualmente	0
		Puntos =

## INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN ESCALA DE NIVEL DE ACTIVIDAD DE TEGNER

NOMBRE: \_\_\_\_\_  
 EDAD: \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

Por favor indique en los espacios de abajo, el nivel MÁS ALTO de actividad en el que ha participado ANTES DE LA LESIÓN y el nivel MÁS ALTO en el que puede participar ACTUALMENTE.

ANTES DE LA LESION: Nivel \_\_\_\_\_ ACTUALMENTE: Nivel \_\_\_\_\_

Nivel 10	Deportes Competitivos- (futbol) nivel profesional nacional o internacional
Nivel 9	Deportes competitivos- futbol amateur, jockey, levntamiento de pesas, gimnasia, futbol americano
Nivel 8	Deportes competitivos - racquetball, squash, badminton, atletismo, descenso de esqui
Nivel 7	Deportes competitivos- tennis, carrera, motocross, pilotos de carreras, balonmano, basquetbol  Deportes recreacionales: Soccer, hockey, atletismo (salto), actividades de campo travesia
Nivel 6	Deportes recreacionales: tennis, badminton, basquetbol, descenso de esqui, trote (5 veces por semana)
Nivel 5	Trabajo Pesado (Construcción, leñadores) Deportes recreacionales: Ciclismo, esqui campo travesia, trote ( 2 veces por semana)
Nivel 4	Trabajo moderado: (chofer carga, trabajo domestico pesado)
Nivel 3	Trabajo leve (niñera) Deportes recreacionales: natación, caminata en terreno irregular, escalar o caminata con peso
Nivel 2	Trabajo leve: caminata en area urbana, imposible escalar o caminar con peso
Nivel 1	Trabajo sedentario (trabajo de escritorio—secretaria)
Nivel 0	Secuelas o incapacidad permanente debido a enfermedades de la rodilla



**ACTIVIDADES DEPORTIVAS:**

8. ¿Cuál es el nivel más alto de actividad que usted puede hacer rutinariamente?

- (4)  Actividades muy agotadoras, tales como saltar o girar, como en el juego de baloncesto o fútbol
- (3)  Actividades agotadoras, tales como trabajo físico pesado, esquí o jugar tenis
- (2)  Actividades moderadas, tales como trabajo físico moderado, correr o trotar
- (1)  Actividades livianas, tales como caminar, hacer trabajos en la casa o trabajos en el patio (jardín)
- (0)  No puedo hacer ninguna de las actividades indicadas arriba, debido a la rodilla

9. Debido a su rodilla, ¿qué nivel de actividad tiene usted?, para:

	Ninguna dificultad	Dificultad Mínima	Dificultad moderada	Sumamente difícil	No puedo hacerlo
a. Subir escaleras	(4) <input type="checkbox"/>	(3) <input type="checkbox"/>	(2) <input type="checkbox"/>	(1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
b. Bajar escaleras	(4) <input type="checkbox"/>	(3) <input type="checkbox"/>	(2) <input type="checkbox"/>	(1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
c. Arrodillarse	(4) <input type="checkbox"/>	(3) <input type="checkbox"/>	(2) <input type="checkbox"/>	(1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
d. Agacharse	(4) <input type="checkbox"/>	(3) <input type="checkbox"/>	(2) <input type="checkbox"/>	(1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
e. Sentarse con la rodilla doblada	(4) <input type="checkbox"/>	(3) <input type="checkbox"/>	(2) <input type="checkbox"/>	(1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
f. Levantarse de una silla	(4) <input type="checkbox"/>	(3) <input type="checkbox"/>	(2) <input type="checkbox"/>	(1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
g. Correr hacia delante en dirección recta	(4) <input type="checkbox"/>	(3) <input type="checkbox"/>	(2) <input type="checkbox"/>	(1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
h. Saltar y caer con la pierna afectada	(4) <input type="checkbox"/>	(3) <input type="checkbox"/>	(2) <input type="checkbox"/>	(1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>
i. Pararse y caminar rápido o correr	(4) <input type="checkbox"/>	(3) <input type="checkbox"/>	(2) <input type="checkbox"/>	(1) <input type="checkbox"/>	(0) <input type="checkbox"/>

**FUNCIONAMIENTO:**

10. ¿Cómo calificaría usted el funcionamiento de su rodilla, usando una escala de 0 a 10, donde 10 es funcionamiento normal y excelente, y donde 0 es la incapacidad de realizar ninguna de sus actividades diarias usuales, que podrían incluir deportes?

**FUNCIONAMIENTO ACTUAL DE LA RODILLA:**

No puedo realizar mis actividades diarias      0   1   2   3   4   5   6   7   8   9   10      Sin limitación en las actividades diarias



	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	A	B	C	D
Rotación externa a 30°	< 5°	6 a 10°	11 a 19°	>20°				
Rotación externa a 90°	< 5°	6 a 10°	11 a 19°	>20°				
Pivot shift	negativo	+ desliza	++ Ruido (clunk)	+++ Ruido intenso				
Pivot shift reverso	negativo	+ desliza	++ Ruido (clunk)	+++ Ruido intenso				
<b>4.- CREPITACION</b>								
Crepitación compartimiento anterior	No	Moderado	Crepitación con dolor leve	Crepitación con dolor mayor				
Crepitación compartimiento medial	No	Moderado	Crepitación con dolor leve	Crepitación con dolor mayor				
Crepitación compartimiento lateral	No	Moderado	Crepitación con dolor leve	Crepitación con dolor mayor				
<b>5.- PATOLOGIA DEL SITIO DE TOMA DE INJERTO (DISESTESIAS)</b>	no	Leve	Moderada	Severa				
<b>6.- RADIOGRAFÍA</b>								
Compartimiento medial	No	Artrosis leve	Artrosis moderada	Artrosis severa				
Compartimiento lateral	No	Artrosis leve	Artrosis moderada	Artrosis severa				
Compartimiento patelofemoral	No	Artrosis leve	Artrosis moderada	Artrosis severa				
<b>7.- EXAMEN FUNCIONAL</b>								
Salto en una pierna (% del lado opuesto)	≥90%	89-76%	75-50%	<50%				

\* Grado del Grupo: El grado más bajo dentro de un grupo determina el grado del grupo.

\*\* Evaluación Final: El peor grado de los grupos determina la evaluación final para pacientes agudos y sobajados. Para pacientes crónicos, compare las evaluaciones preoperativas y postoperativas. En una evaluación final, sólo se evalúan los 3 primeros grupos, pero se deben documentar todos los grupos.

-La diferencia entre la rodilla afectada en comparación con lo normal



## ENCUESTA KOOS DE EVALUACIÓN RODILLA

Fecha actual: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

**INSTRUCCIONES:** Esta es una encuesta que recoge su opinión sobre el estudio de su rodilla. La información que nos proporcione, servirá para saber como se siente con respecto a su rodilla y qué tan capaz es de realizar sus actividades diarias. Responda a cada pregunta marcando la casilla apropiada, sólo una casilla por pregunta. Si tiene alguna duda sobre como responder alguna pregunta, por favor proporcione la mejor respuesta posible.

### Síntomas

Usted deberá responder estas preguntas considerando los síntomas (molestias) que pueda haber sentido en la rodilla durante la **última semana** (los 7 días previos).

01. ¿Se le hincha la rodilla?

Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

02. ¿Siente usted crujidos, chasquidos u otro tipo de ruidos cuando mueve su rodilla?

Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

03. ¿Al moverse: ¿siente que su rodilla pierde estabilidad o se trava?

Nunca	Rara vez	A veces	Frecuentemente	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

04. ¿Puede estirar completamente su rodilla?

Siempre	Frecuentemente	A veces	Rara vez	Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

05. ¿Puede flexionar completamente su rodilla?

Siempre	Frecuentemente	A veces	Rara vez	Nunca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Entumecimiento

Las siguientes preguntas indagan sobre el grado de entumecimiento (rigidez) que ha experimentado en su rodilla durante la **última semana** (los 7 días previos). El entumecimiento (rigidez) es la sensación de falta de movilidad o lentitud al mover su rodilla.

06. ¿Qué tan severo es el entumecimiento (rigidez) de su rodilla cuando se despierta por la mañana?

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

07. ¿Qué tan severo es el entumecimiento (rigidez) de su rodilla, luego de sentarse, recostarse o descansar, **más tarde en el día**?

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Dolor**

P1. ¿Qué tan seguido siente dolor en la rodilla?

Nunca	Mensualmente	Semanalmente	A diario	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Cuánto dolor de rodilla ha experimentado usted en la última semana (los 7 días previos) al realizar las siguientes actividades?

P2. Girar/Impulsarse sobre su rodilla

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P3. Estirar completamente la rodilla

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P4. Flexionar completamente la rodilla

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P5. Al caminar en una superficie plana

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P6. Al subir o bajar las escaleras

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P7. Por la noche mientras duerme

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P8. Al estar sentado o recostado

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P9. Al estar de pie

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Actividades diarias**

Las siguientes preguntas indagan sobre sus actividades físicas diarias. Es decir, su capacidad de moverse y valerse por sí mismo. Para cada una de las actividades mencionadas a continuación, indique el grado de dificultad experimentado en la última semana (los 7 días previos) con respecto a su rodilla.

A1. Al bajar las escaleras

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A2. Al subir las escaleras

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para cada una de las actividades mencionadas a continuación, indique el grado de dificultad experimentado durante la última semana (los 7 días previos) debido a su rodilla.

A3. Al levantarse después de estar sentado	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A4. Al estar de pie	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A5. Al agacharse o al recoger algo del piso	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A6. Al caminar en una superficie plana	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A7. Al subir o bajar de un carro	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A8. Al ir de compras	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A9. Al ponerse las medias	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A10. Al levantarse de la cama	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A11. Al quitarse los calcetines o las medias	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A12. Estando acostado (al voltearse, manteniendo la rodilla en una posición fija)	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A13. Al entrar o salir de la tina/ducha	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A14. Al estar sentado	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A15. Al sentarse o levantarse del water	No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Para cada una de las actividades mencionadas a continuación, indique el grado de dificultad experimentado durante la **última semana** (los 7 días previos) debido a su rodilla.

A16. Trabajos pesados de la casa (mover objetos pesados, limpiar los pisos, etc.)

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A17. Trabajos ligeros de la casa (cocinar, barrer, etc.)

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Actividades deportivas y recreacionales

Las siguientes preguntas indagan sobre sus actividades físicas al realizar actividades que requieran un mayor nivel de esfuerzo. Las preguntas deben responderse pensando en el grado de dificultad experimentado, debido a su rodilla, durante la **última semana** (los 7 días previos).

BP1. Ponerse en cuclillas

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BP2. Correr

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BP3. Saltar

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BP4. Girar/Impulsarse sobre la rodilla afectada

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BP5. Arrodillarse

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Calidad de vida

Q1. ¿Qué tan seguido es consciente del problema en su rodilla?

Nunca	Mensualmente	Semanalmente	A diario	Siempre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q2. ¿Ha modificado su estilo de vida para evitar actividades que podrían dañar su rodilla?

Para nada	Levemente	Moderadamente	Drásticamente	Totalmente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q3. ¿Qué tan preocupado está usted con la falta de seguridad de su rodilla?

Para nada	Levemente	Moderadamente	Drásticamente	Extremadamente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q4. En general: ¿cuanta dificultad tiene con su rodilla?

No tengo	Leve	Moderado	Severo	Muy severo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Muchas gracias por contestar todas las preguntas de este cuestionario.**

**ANEXO F**  
**FORMATO PARA LA EVALUACIÓN DE ESCALA DE MOCART MODIFICADO**

PERIODO DE EVALUACIÓN	PARÁMETROS Y VALORES PROBABLES		VALOR OBTENIDO
GRADO DE REPARACIÓN Y LLENADO DEL DEFECTO CONDRAL	COMPLETO	20	
	HIPERTROFIA	15	
	INCOMPLETO >50%	10	
	< 50%	5	
	HUESO SUBCONDAL EXPUESTO	0	
INTEGRACIÓN A BORDES	COMPLETA	15	
	INCOMPLETO	10	
	BORDE DE DEMARACIÓN OBSERVABLE	5	
	DEFECTO VISIBLE	0	
SUPERFICIE DEL TEJIDO DE REPARACIÓN	INTACTA	10	
	LESIONADA < 50%	5	
	LESIONADA > 50%	0	
ESTRUCTURA DEL TEJIDO DE REPARACIÓN	HOMOGÉNEA	5	
	NO HOMOGÉNEA	0	
INTENSIDAD DE LA SEÑAL DEL TEJIDO DE REPARACIÓN	DUAL FSE ISOINTENSO	30	
	MODERADAMENTE HIPERINTENSO	10	
	MARCADAMENTE HIPERINTENSO	0	
LÁMINA SUBCONDAL	INTACTA	5	
	NO INTACTA	0	
HUESO SUBCONDAL	INTACTO	5	
	NO INTACTO	0	
ADHERENCIAS	NO	5	
	SI	0	
DERRAME	NO	5	
	SI	0	
TOTAL			



**ANEXO G**

**ESCALA DE ICRS PARA LA VALORACIÓN DEL TEJIDO DE REPARACIÓN  
POR SEGUNDA VISTA ARTROSCÓPICA**

**CARTILAGE REPAIR ASSESSMENT**

Criteria	Points	
<b>Degree of Defect Repair I Protocol A <sup>(1)</sup></b>	* In level with surrounding cartilage	4
	* 75% repair of defect depth	3
	* 50% repair of defect depth	2
	* 25% repair of defect depth	1
	* 0% repair of defect depth	0
<b>I Protocol B <sup>(2)</sup></b>	* 100% survival of initially grafted surface	4
	* 75% survival of initially grafted surface	3
	* 50% survival of initially grafted surface	2
	* 25% survival of initially grafted surface	1
	* 0% (plugs are lost or broken)	0
<b>II Integration to Border zone</b>	* Complete integration with surrounding cartilage	4
	* Demarcating border < 1mm	3
	* 3/4 of graft integrated, 1/4 with a notable border > 1mm width	2
	* 1/2 of graft integrated with surrounding cartilage, 1/2 with a notable border > 1mm	1
	* From no contact to 1/4 of graft integrated with surrounding cartilage	0
<b>III Macroscopic Appearance</b>	* Intact smooth surface	4
	* Fibrillated surface	3
	* Small, scattered fissures or cracks	2
	* Several, small or few but large fissures	1
	* Total degeneration of grafted area	0
<b>Overall Repair Assessment</b>	Grade I                      normal	12 P
	Grade II                     nearly normal	11-8 P
	Grade III                    abnormal	7-4 P
	Grade IV                    severely abnormal	3-1 P

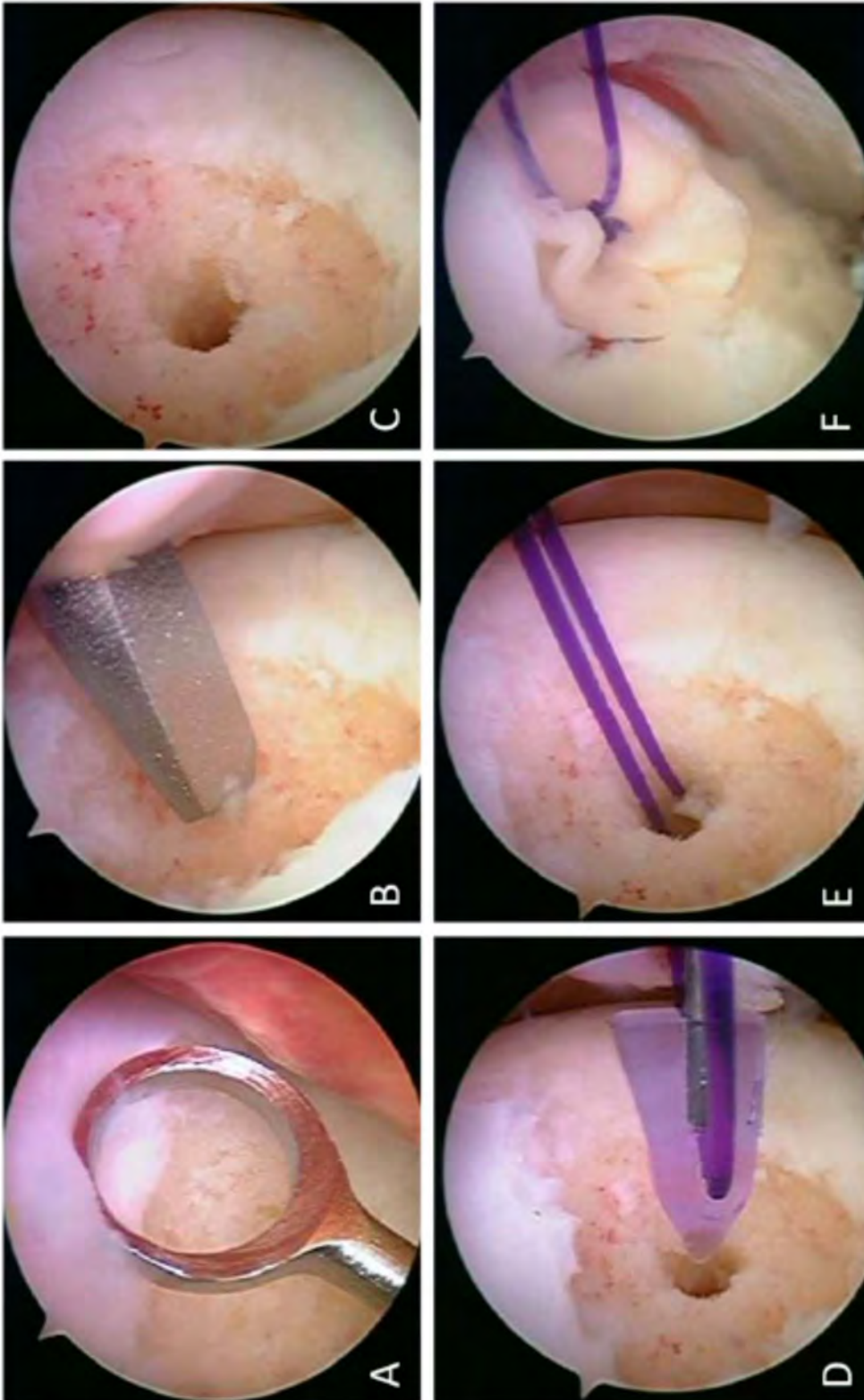
Cartilage Biopsy

Location \_\_\_\_\_

(1) Protocol A:	(2) Protocol B:
autologous chondrocyte implantation (ACI); periosteal or perichondrial transplantation; subchondral drilling; microfracturing; carbon fibre implants; others:	Mosaicplasty; OAT; osteochondral allografts; others:

## ANEXO H

### TÉCNICAS DE IMPLANTE



*Figura A.- Técnica de implante en cóndilo/tróclea: A) Muestra la zona de lesión siendo desbridada con legra. B) Muestra la colocación de la broca de ancla justo en el centro de la lesión y a 90° con respecto a la superficie. C) Muestra la lesión desbridada y con la perforación en el centro. D) Muestra la forma en la cual se introduce la mini ancla de ácido poliglicólico en la perforación, la sutura fue previamente cambiada por PDS # 0. E) Muestra cómo quedan las suturas saliendo del agujero por donde previamente se introdujo el mini ancla bioabsorbible. F) Muestra cómo queda el implante una vez descendido y anudado a la lesión.*



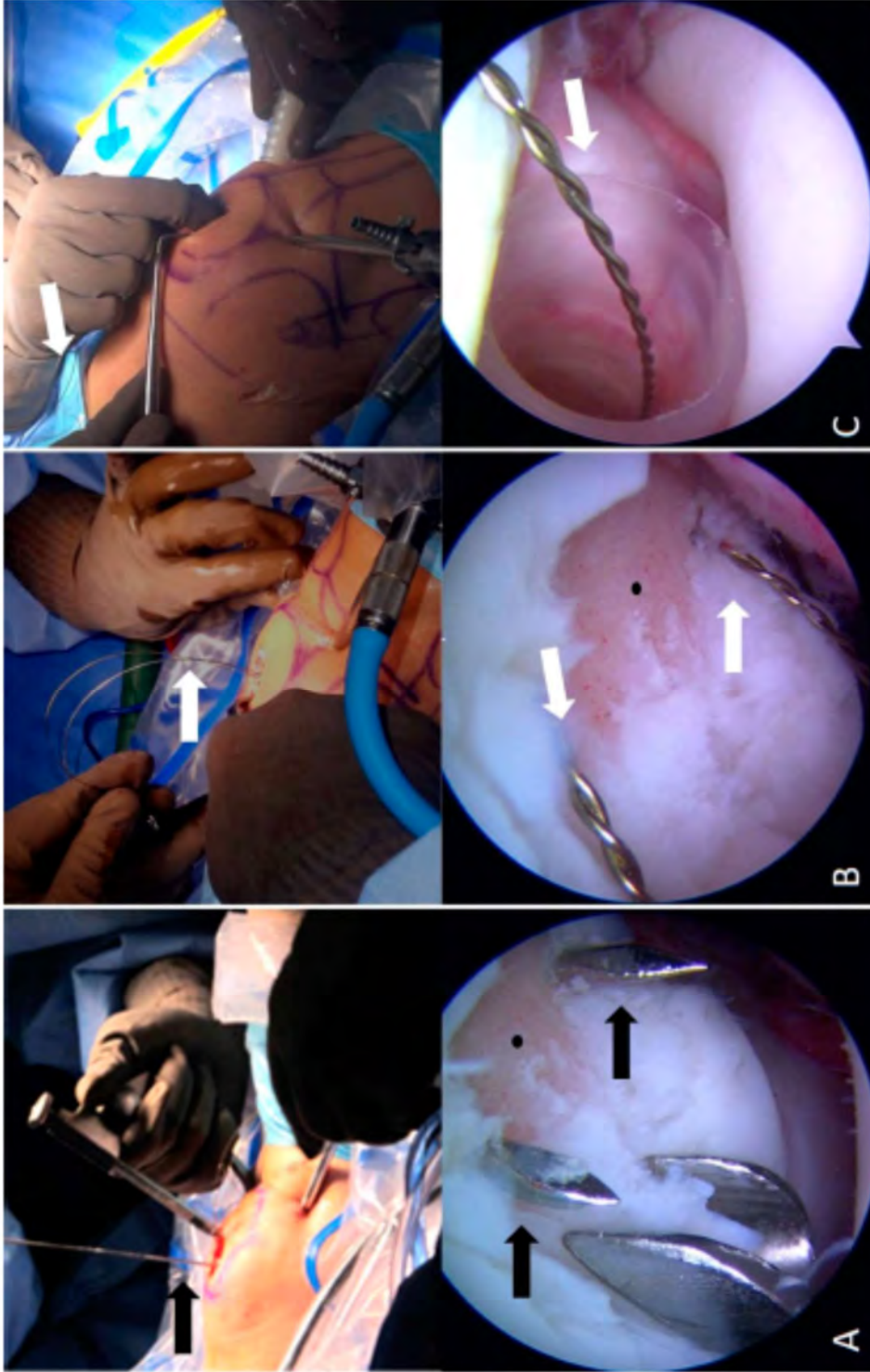


Figura B.- Técnica de implante arroscópico en patela: A) En la parte superior se muestra una vista externa de la colocación de la guía de LCA, se aprecia un clavillo de Kirschner 0.062 previamente colocado. En la parte inferior se muestra una vista arroscópica por portal Anterolateral de la lesión condral previamente desbridada y la entrada de los 2 clavillos Kirschner 0.062 equidistantes al centro de la lesión. B) En la parte superior se observan los alambres pasa-suturas colocados a través de los túneles realizados mediante los clavillos Kirschner los cuales previamente se retiraron para introducir los alambres pasa-suturas. Abajo se muestra la misma vista arroscópica de la lesión una vez cambiados los clavillos Kirschner por los alambres pasa-suturas. C) En la parte superior se observa la introducción de la cánula de 10 mm la cual se realiza a través del portal anteromedial. Abajo se muestra una vista arroscópica de la cánula ya introducida por la cual se han recuperado el extremo articular de los alambres pasa-suturas y se han llevado al exterior a través de la cánula. Las flechas negras señalan los clavillos de Kirschner 0.062, las flechas blancas señalan las agujas pasa-suturas y los puntos negros indican el centro geométrico de la lesión condral.

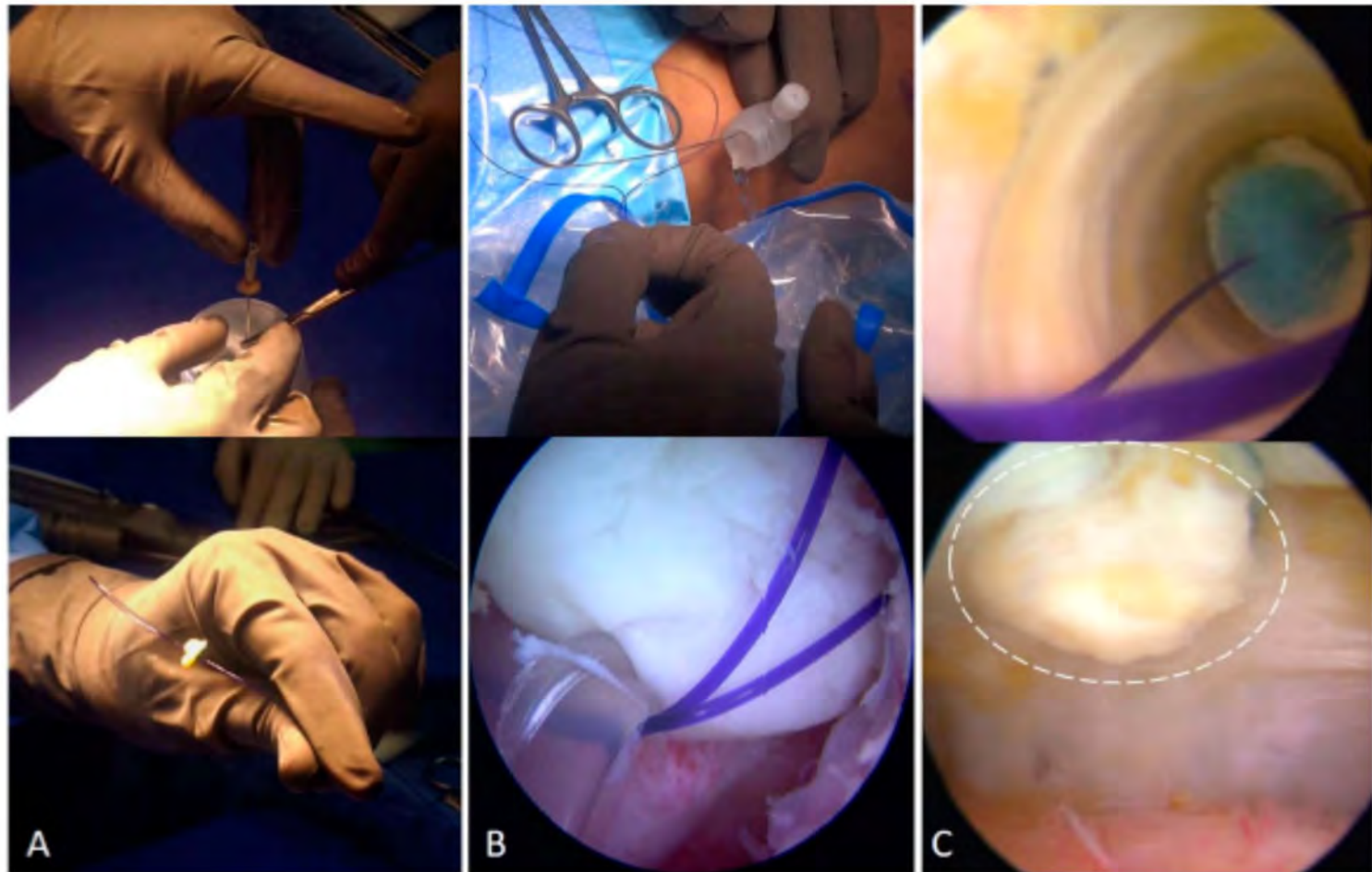


Figura C.- Técnica de implante artroscópico en patela: A) En la parte superior se muestra el implante siendo perforado con aguja hipodérmica para pasar la sutura PDS del lado que contacta con la superficie ósea al lado articular y de nuevo al lado que contacta con la superficie ósea. Abajo se muestra como queda el implante una vez pasada la sutura. B) En la parte superior se muestra como se introduce los extremos libres de la sutura PDS en el ojal de los alambres pasa-suturas los cuales al traccionar permiten recuperar los extremos de la sutura a través del abordaje anterior. Abajo se muestra una vista artroscópica en la cual la sutura PDS ya se ha recuperado por el abordaje anterior. C) En la parte superior se muestra una vista artroscópica dirigida a través de la cánula de 10 mm en la que se observa como el implante desciende al traccionar la sutura PDS. En la parte inferior se muestra el implante situado y cubriendo el sitio de la lesión. La línea blanca delimita el implante.