

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



---

MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION

**“Evaluación Clínica e Inmunológica de los Pacientes Sometidos a Trasplante  
de Menisco.”**

**T E S I S:**  
para optar por el grado de:  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:  
DR. MARCO ACUÑA TOVAR

PROFESOR TITULAR  
DRA. MARGARITA VALDÉS FLORES  
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS

TUTOR  
DR. JOSÉ CLEMENTE IBARRA PONCE DE LEÓN  
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS



México D.F.  
NOVIEMBRE 2013



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.

---

**Dra. Matilde L. Enríquez Sandoval**

Directora de Enseñanza

---

**Dra. Margarita Valdés Flores**

Profesor Titular de la Maestría

---

**Dr. José Clemente Ibarra Ponce de León**

Tutor

Agradecimientos.

Quiero expresar mi más profunda gratitud a todas las personas que hicieron posible esta tesis. Antes que nada al **Dr. José Clemente Ibarra Ponce de León** y al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)** por el apoyo financiero, para poder llevar a cabo el estudio.

Al **Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra**, director del Instituto Nacional de Rehabilitación, por permitirme estar en esta institución y hacer este proyecto posible.

A mi esposa, amiga y compañera de vida, porque gracias a ti y ese apoyo incondicional que siempre me has dado, se ha hecho posible este y otros proyectos en mi trayectoria profesional y personal.

A mis padres, porque sin su ayuda, amor y educación no podría haber llegado tan lejos.

A mi hermano y mejor amigo, porque siempre encuentro en ti el apoyo que se necesita en tiempos difíciles.

## INDICE

Antecedentes.....	5
Objetivos Generales.....	6
Objetivos Especificos.....	7
Tipo de Estudio.....	7
Planteamiento del problema.....	7
Justificación.....	8
Hipótesis.....	8
Material y Métodos.....	8
Resultados .....	11
Discusión.....	13
Conclusiones.....	15
Referencias.....	15
Anexos.....	20
1. Tablas.	
2. Consentimiento Informado	

## Antecedentes.

Los efectos degenerativos postmeniscectomía son bien conocidos<sup>4,7,12,27</sup>. Estos cambios son producidos en un corto o mediano plazo y el resultado es mayormente representado por dolor en el compartimento afectado. Las opciones de tratamiento para reparar el menisco aun no son capaces de resolver todos los tipos de lesiones. Actualmente, el trasplante de menisco es una opción viable en pacientes con meniscectomía subtotal o total sintomática. Sin embargo, en algunos lugares aun es considerado un experimento. De acuerdo a una revisión sistemática, 678 trasplantes mediales y 458 laterales fueron realizados, con un 10.6% de fallo<sup>6</sup>. El pronóstico del trasplante de menisco ha sido estudiado de diferentes formas (clínica, por imagen, histológica e inmunológicamente), pero aun existen dudas sobre los factores que llevan a un trasplante a fallar.

Existen numerosos estudios en los que se evaluó la evolución clínica. Cole estudió con escalas clínicas los resultados (escala funcional de la rodilla Lysholm, escala de regreso a la actividad deportiva de Tegner, escala funcional objetiva y subjetiva de la rodilla IKDC, escala de la evaluación de osteoartritis en la rodilla KOOS, forma corta de salud SF12 y escala visual análoga del dolor) reportando una satisfacción de 77.5% con un IKDC de 90% (normal o casi normal). Farr, reportó 39.4% de resultados buenos a excelentes en el Lysholm. De estos estudios, ninguno utilizó aloinjertos irradiados, sólo frescos congelados. El seguimiento fue de 3 a 5 años.

Una manera de evaluar las características del al injerto colocado es mediante la resonancia magnética. En una revisión sistemática realizada por Hergan y cols. Concluyeron que es una herramienta útil para determinar parámetros como extrusión, señal del aloinjerto, desgarros, así como para determinar el efecto condroprotector a largo plazo. El Mapeo en T2 mide la colágena que compone la matriz extracelular del cartílago, midiendo las interacciones que cambian entre el agua y las moléculas de colágeno. Puede ser particularmente útil en la evaluación del cartílago articular después de procedimientos de reparación, porque puede indicar si las variaciones por zona normales esperadas en el cartílago articular sano pueden ser restauradas<sup>11</sup>. En el estudio de Kelly y cols<sup>13</sup>, el mapeo en T2 probó ser muy sensible para la detección temprana de cambios en la matriz del cartílago hialino y concluyó que es una herramienta clínica de gran valor para la detección temprana de enfermedad degenerativa de la articulación después del trasplante de menisco.

Aunque el menisco es considerado un área inmunológicamente privilegiada debido a que sus células están embebidas en una matriz extracelular densa, existe información sobre cierta reacción inmunológica, asociada al trasplante<sup>6</sup>. Solo hay un reporte de rechazo inmunológico franco, documentado de forma clínica e inmunológica, sin embargo, este no fue estudiado con inmunoensayo<sup>8</sup>.

La celularidad que se presenta después del trasplante de menisco fue descrita por completo por Rodeo y cols<sup>24</sup>. Se observaron células inmunoreactivas (linfocitos B y T) en el menisco o en la membrana sinovial. Sin embargo no se observó una evidencia de rechazo inmunológico franco. Dentro del estudio inmunohistológico se observó que había antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad I y II así como algunos epítomos de células CD-8, 11b y 19.

La actividad de las células inmunorreactoras se puede medir mediante los factores que secretan para comunicarse entre ellas (citocinas). Esta producción ha sido estudiada en los trasplantes de riñón o hígado. Sobre estas, las más observadas comúnmente son la IL-1B, IL-10, IL-17 y el interferón gamma<sup>18</sup>. La IL-17 ha sido estudiada en el rol de la destrucción del cartílago y la colágena tipo I y II<sup>10</sup> y es solo producida por los linfocitos T activados<sup>20</sup>. La IL-1B, IL-6 y el Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF alfa) tienen la habilidad de estimular los linfocitos T y B para iniciar o suprimir la expresión genética de varias proteínas<sup>23</sup>. Los efectos de la IL-1B y el FNT alfa han sido observados en la reparación meniscal, donde la presencia e incremento de estas citocinas en plasma produce una disminución en la proliferación celular de las lesiones meniscales.<sup>23</sup> Este efecto no ha sido estudiado en el trasplante de menisco. Rodeo y cols.<sup>24</sup> observaron un grupo de pacientes con aloinjertos frescos congelados, en quienes la repoblación celular del aloinjerto fue similar a la de las células sinoviales y fibroblastos. También observaron la presencia de antígenos HLA I y II; aun con la presencia de los linfocitos B o T, no hubo franca evidencia de rechazo inmunológico. Teóricamente en los aloinjertos frescos congelados, la baja temperatura desnaturaliza los antígenos de histocompatibilidad <sup>21</sup>. Por otro lado, Khoury y cols<sup>14</sup>, demostraron que incluso en los aloinjertos frescos congelados, existen antígenos de histocompatibilidad I y II al momento del trasplante, y esto podría evocar una respuesta inmune que podifique los resultados del mismo. Además, los bloques óseos que se utilizan para fijar el aloinjerto, podrían incrementar el riesgo de una reacción inmunológica<sup>10</sup>. Van Arkel<sup>29,30</sup> observó que existía sensibilidad HLA I y II en los aloinjertos criopreservados. Sin embargo, la magnitud de este efecto no fue estudiado en esa investigación.

La transmisión de enfermedades es un riesgo latente en la colocación de aloinjertos. En la búsqueda de encontrar aloinjertos con menos riesgo de transmisión de enfermedad<sup>3</sup>, han sido estudiados diferentes métodos de esterilización. Han existido controversias sobre cuál es la forma de producir un tejido fuerte y libre de enfermedades, ya que las causas que modifican el éxito de un injerto implantado son la forma de la esterilización, la reducción de antigenicidad y la preservación de las funciones biomecánicas. De los métodos más aceptados y usados actualmente es la congelación profunda a -80°C. Permite la destrucción celular sin efectos clínicos deletéreos y la destrucción de bacterias. Sin embargo, debido a que virus como el VIH y citomegalovirus podrían persistir, se necesita realizar al mismo tiempo un panel viral para descartar la presencia en el donador. La radiación gamma es efectiva como método de esterilización, sin embargo produce una

debilitación en la estructura de colágena y con esto, la pérdida de las características mecánicas. Destruye las bacterias y virus mediante la generación de radicales libres y la modificación de los ácidos nucleicos, llevando a una disfunción y destrucción genómica. Sin embargo se necesitan dosis altas para matar a los virus. Se han diseñado y realizado diferentes métodos para disminuir el daño que produce la esterilización con radiación gamma. Uno de estos es el proceso Clearant<sup>MR</sup>(Clearant<sup>MR</sup>, Los Ángeles, California) uso de una sustancia radioprotectora. Este proceso trata al tejido con altas dosis de radiación (50kGy). Para prevenir el daño al tejido radiado, congela previamente la muestra, extrayendo el agua y agregando estabilizadores y antioxidantes (propilen glicol-USP, dimetil sulfóxido, manito y trehalosa). En un estudio animal<sup>35</sup>, se observó que las características viscoelásticas del menisco fueron mejores preservadas en los meniscos frescos congelados, que en los gamma irradiados, a 6 meses de evolución, argumentando que fue debido a la desorganización de las fibras de colágena. Milachowski<sup>19</sup> observó que el grado de encogimiento fue mayor en el irradiado comparado con los frescos congelados. Sin embargo, en otro estudio, Cameron y Saha<sup>2</sup> reportó excelentes resultados a 1 y 5 años de seguimiento con los aloinjertos frescos congelados gamma irradiados.

#### **Objetivos generales.**

- Evaluar a 20 pacientes sometidos a trasplante de menisco en el Instituto Nacional de Rehabilitación, con 2 tipos de aloinjerto, por medio de la Clínica, Imagenología e inmunoensayo, para determinar si existe una alteración en los niveles séricos y de líquidos sinovial de las citosinas IL-1B, IL-6, IL17a, IFN $\gamma$  y FNT-alfa posterior al trasplante de menisco y si esta modificación podría considerarse como un indicador de rechazo, asociado a una evolución clínica desfavorable.

#### **Objetivos específicos.**

- Obtener un grupo de pacientes seleccionado de acuerdo a los criterios de inclusión.
- Evaluar mediante escalas de valoración clínica de la funcionalidad de la rodilla antes y después de la cirugía para conocer la eficacia del trasplante, con 2 diferentes tipos de aloinjerto.
- Evaluación de la rodilla con estudios radiológicos; proyecciones para medir el espacio articular y la alineación de la articulación antes y después de la cirugía, con el fin de observar el entortecimiento de los cambios degenerativos asociados a una meniscectomía.
- Evaluar los cambios en la resonancia magnética, después de la cirugía, para estudiar las características morfológicas del menisco y del cartílago del mismo compartimento afectado, mediante el estudio simple de resonancia en sus 3



planos y el uso del mapeo en T2 para valorar el efecto protector del cartílago del trasplante.

- Evaluar mediante una segunda vista artroscópica las características macroscópicas (integración de los bloques óseos del aloinjerto, encogimiento, cartílago del compartimento afectado) en la rodilla, para observar de forma más objetiva la integración del aloinjerto y los cambios que produce en la rodilla posterior al trasplante.
- Evaluar la funcionalidad del aloinjerto esterilizado mediante el proceso Clearant del banco de tejido y hueso de Biograft en comparación con el fresco congelado (a -80°C) del banco de tejido y hueso de Monterrey en cuanto a resultados clínicos, resonancia magnética y efecto inmunológico en el trasplante de menisco.
- Evaluar mediante inmunoensayo en sangre y suero antes y después de la cirugía, la respuesta inmunológica asociada a la colocación del aloinjerto, para conocer si esta respuesta podría asociarse a una evolución no favorable.

#### **Tipo de Estudio.**

Serie de casos.

#### **Planteamiento del problema.**

La evolución clínica posterior al trasplante de menisco se puede observar generalmente después de 6 semanas del procedimiento quirúrgico. Existen algunos pacientes que no presentan una evolución favorable durante este tiempo y que inclusive continúan con una evolución tórpida de forma crónica. Aun no existen parámetros completamente definidos en resultados clínicos o en imagenología, en cuanto a la definición de fallo del trasplante. Sin embargo, se considera como un resultado no favorable, cuando la evolución clínica no tiene buenos o excelentes resultados.

El estudio del trasplante de menisco en general se ha centrado en la evolución clínica y estudios imagenológicos. Existen pocas referencias donde se evalúe el resultado mediante una segunda vista artroscópica, siendo de gran importancia ya que aun cuando la resonancia magnética es altamente sensible y específica para evaluar las características del injerto y la rodilla en general, no hay una forma más objetiva que observar la rodilla artroscópicamente.

Dentro del estudio de resonancia magnética, se requiere observar si en efecto existe un efecto condroprotector. A pesar de haber otros trabajos en donde se hace seguimiento de las características del injerto por resonancia magnética, se conoce poco el efecto a mediano y largo en las características físicas y fisiológicas del cartílago reparado o del compartimento afectado, mediante alguno de los métodos que existen para este fin, por lo cual se decidió incluir una técnica que permita evaluar de forma objetiva este efecto.

Se ha estudiado la posibilidad de que los factores inmunológicos pudieran ser la causa de esta evolución clínica no favorable. A pesar de que se observó la celularidad presentada después de trasplante, no se ha hecho la medición de esta respuesta inmunológica. Dentro de esta respuesta se involucran otros factores como el tipo de aloinjerto, de acuerdo al método de esterilización empleado. Las Interleucinas en sangre y líquido sinovial, como marcadores de inflamación y respuesta inmunológica, se pueden elevar posterior a un trasplante de menisco y esto podría ser considerado como un indicador de rechazo en un paciente posoperado de trasplante de menisco, asociado a la evolución clínica y funcional. El modo de esterilización de los aloinjertos de menisco utilizados en este tipo de procedimiento, puede modificar esta respuesta inmunológica, por la presencia de células del donador y también podría modificar su evolución clínica.

#### *Preguntas de Investigación.*

1. ¿La evolución clínica e imagenológica del trasplante de menisco con el uso de aloinjertos gamma irradiados tipo Clearant será similar que con el uso de aloinjertos frescos congelados?
2. ¿La IL-1B, IL-6, FNT- alfa e IFN gamma en sangre y líquido sinovial se elevaran posterior al trasplante de menisco, como resultado de una respuesta inmunológica, en pacientes con resultados clínicos e imagenológicos desfavorables?
3. ¿La respuesta inmunológica será similar con el uso de uno u otro aloinjerto?

#### **Justificación.**

Existen reportes de series de pacientes posoperados de trasplante de menisco en donde se hace una evaluación de la evolución clínica del paciente de forma imagenológica, con inmunohistoquímica, debido a que siempre se ha cuestionado la existencia de una respuesta inmunológica adversa hacia al aloinjerto de menisco trasplantado. La relevancia de este estudio es que no existe a la fecha, un estudio que evalúe los factores pronósticos clínicos e inmunológicos posteriores a un trasplante de menisco. El impacto de estos resultados podría explicar el hecho de que algunos pacientes, presenten una evolución clínica e imagenológica no favorable posterior al trasplante. Además, la existencia de pocos estudios en donde se realice la evaluación del aloinjerto mediante segunda vista artroscópica y un método de evaluación objetiva del cartílago en la resonancia magnética, aumenta la importancia de este trabajo.

El uso de aloinjertos de menisco frescos, ha sido asociado con una mayor posibilidad de respuesta inmunológica, debido a la existencia de células en el aloinjerto, además del riesgo existente de la transmisión de enfermedades, por lo que el uso de una sustancia radioprotectora podría disminuir los efectos adversos de la radiación a las características biomecánicas del aloinjerto.

## **Hipótesis.**

- ▶ Los pacientes con trasplante de menisco con aloinjerto gamma irradiado protegidos con el proceso Clearant tendrán una evolución clínica e imagenológica similar.
- ▶ La IL-1B, IL-6, FNT- alfa e IFN gamma en sangre y líquido sinovial se elevarán posterior a un trasplante de menisco, resultado de una respuesta inmunológica, en pacientes que presenten datos clínicos y de imagen desfavorables, en comparación con los pacientes que presenten una buena evolución.
- ▶ La respuesta inmunológica de los pacientes con uno u otro tipo de aloinjerto será similar, sin alterar el pronóstico clínico.

## **Material y Métodos.**

- ▶ Se realizó una búsqueda en el Servicio de Ortopedia del Deporte y Artroscopia, para obtener pacientes que fueran candidatos al procedimiento quirúrgico, con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:
  - ▶ Pacientes menores de 50 años de edad
  - ▶ Dolor unicompartimental posterior a meniscectomía parcial o total
  - ▶ Lesión condral grado I-III de la ICRS documentada por imagen o artroscópicamente
  - ▶ Rodilla estable o estabilizable de forma quirúrgica (para incrementar el efecto condroprotector y para la misma protección del menisco e injerto de Ligamento Cruzado Anterior y Posterior).
  - ▶ Sin deformidad angular importante.
  - ▶ Aceptar firmar el consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión:**

- Enfermedad osteoarticular o crónico degenerativa preexistente y obesidad.
- Pacientes que inmunodeprimidos o que se encuentren en tratamiento con inmunodepresores.

Los aloinjertos utilizados fueron del tipo de esterilización: frescos congelados y frescos congelados gamma irradiados protegidos con la solución Clearant. Fueron obtenidos de acuerdo a los estándares de la Asociación de Bancos de Tejidos en México. Los intervalos de la resonancia magnética fueron: preoperatorio y posoperatorio a las 6 semanas, 3, 6, 12, 24, y 36 meses. La exploración física y el seguimiento fueron realizados mediante escalas de valoración clínica: Knee Osteoarthritis Outcome Survey (KOOS) que evalúa de forma subjetiva la funcionalidad de la rodilla, dividido en 5 secciones (síntomas, dolor, calidad de vida, regreso al deporte y actividades de la vida diaria), Escala Visual Análoga del dolor (EVA), escala funcional de Lysholm (con puntuación de 0-100 en donde de 80 a 100 son resultados de buenos a excelentes), escala de salud en su forma corta SF-36 y la escala de la International Knee Documentation Committee (IKDC subjetivo) en los mismos intervalos.

Estos criterios podrían limitar en exceso el número de pacientes que se pueden obtener para este estudio, pero se evitan resultados adversos o fallidos. De ningún modo se incluyeron pacientes con menisectomía.

#### *Planeación Preoperatoria.*

La medición del aloinjerto fue realizada de acuerdo a Pollard y cols<sup>22</sup> y como una alternativa, se utilizó un marcador radiopaco de dimensiones conocidas, colocado 2cm por arriba de la patela en las proyecciones radiológicas anteroposterior y lateral, usando una regla de tres para obtener el grado de magnificación. Los problemas de alineación fueron detectados con un eje mecánico y el espacio articular fue medido con una proyección de Rosenberg.

#### *Selección del Aloinjerto.*

El tipo de aloinjerto fue seleccionado de acuerdo a la disponibilidad de cada medición del paciente, siendo de forma aleatoria, resultando en 13 frescos congelados y 7 aloinjertos Clearant.

#### *Técnica Quirúrgica.*

La técnica usada fue la descrita por Shelton y Dukes<sup>26</sup> con una modificación, agregando un tunel accesorio en la posición del cuerpo y el cuerno posterior del menisco, para usar una sutura de tracción y así facilitar la colocación del aloinjerto. El programa de rehabilitación consistió en movimiento pasivo continuo por 6 semanas, con el uso de una rodillera bloqueada con progresión cada 2 semanas (0-30º por las primeras 2 semanas, 30-60º hasta las 4 semanas y 60-90º hasta las 6 semanas). El apoyo de la extremidad no fue permitido hasta la 6ta semana. Una segunda vista artroscópica fue programada al cumplir el año de evolución.

#### *Resonancia Magnética.*

La imagen por resonancia magnética fue realizada con un magneto de 1.5 Tesla (Signa Horizon HDX, General Electric Medical Systems) usando un antena linear de recepción sólo para rodilla (Knee PA coil, Med Rad, Milwaukee). Imágenes en Fast Spin Eco fueron obtenidas en tres planos de una secuencia con supresión grasa con Densidad de Protones (DP), con un tiempo de repetición de 2000-3500ms, un tiempo de eco de 25-35ms, un ancho de banda de 15.6 kHz y un grosor del corte de 3.5-4mm con una brecha interespacio de 1mm. Después de obtener las imágenes en mapeo T2 en el plano sagital, estas fueron procesadas en la estación de trabajo Windows advantage (General Electric), por 2 de nuestros radiólogos adscritos. Fue seleccionada la superficie total del cartílago femoral como una región de interés (ROI por sus siglas en inglés), dividida en anterior, posterior y un promedio de ambos, para obtener 2 valores diferentes y una media del tiempo de relajación.<sup>12</sup>. En el plano coronal, el grado de extrusión fue medido<sup>32</sup>. El

porcentaje relativo de extrusión (PRE) fue medido también<sup>15</sup> para evaluar las características y observar las diferencias entre ambos tipos de aloinjertos.

#### *Inmunología.*

El plasma fue obtenido de las muestras de sangre con una centrifugación de 3500rpm por 10 minutos a temperatura ambiente. Después fue licuado y almacenado a -80°C. El líquido sinovial fue obtenido y licuado directamente y almacenado a -80°C. Los ensayos por ELISA fueron procesados con kits Prepro Tech (PreproTech Inc. Rocky Hill, NJ, USA), incubados toda la noche con el anticuerpo correspondiente para cada citocina a 1µg/mL. Posteriormente una curva estándar fue hecha de 0-2ng/mL para cada citocina. Al mismo tiempo 100µL de cada muestra fueron agregados. Se agregó Avidina HRP por 30 minutos. Después de otro lavado, la reacción colorimétrica con ABTS fue realizada y finalmente fue analizado con un espectrofotómetro a 450nm de longitud de onda. Los valores de control de las citocinas fueron medidos de un paciente sano y el líquido sinovial de la rodilla contralateral del paciente operado.

#### *Selección de la muestra.*

- ▶ Población Diana
  - ▶ Pacientes posoperados de trasplante de menisco en el INR

#### *Cálculo de la muestra.*

- Se tomó la variable Escala de evaluación clínica de la funcionalidad de la rodilla Lysholm para el cálculo de la muestra mediante diferencia de medias, de acuerdo a controles históricos, obteniendo 20 pacientes con un valor de 62 calificado como pobre y un valor de 85 como satisfactorio, con una desviación estándar de 15 preoperatorio y 9 posoperatorio.
- $(1.96)^2 (63^2 + 85^2) / 0.08^2$
- $(3.84)(.3969 + .7225) / 0.0064 =$
- 7

#### *Definición de las variables.*

- ▶ Variables Dependientes
  - ▶ Escalas de valoración Clínica.
    - ▶ Escala de evaluación de la función de la rodilla Lysholm (cuantitativa continua)
    - ▶ Escala de actividad física deportiva de Tegner (cuantitativa continua).
    - ▶ Escala de evaluación subjetiva de la función de la rodilla (International Knee Documenting Committee).

- ▶ Escala de evaluación objetiva de la función de la rodilla (International Knee Documenting Committee).
  - ▶ Grado de extrusión del menisco (cuantitativa continua).
  - ▶ Grado de encogimiento del menisco (cuantitativa continua).
  - ▶ Valor del tiempo de relajación del agua en el mapeo T2. (cuantitativa continua).
  - ▶ Valoración de la fuerza muscular en N/m (cualitativa continua).
- ▶ Variables Independientes
    - Marcadores inmunológicos (IL-1b, IL2, IL-6, IL10, IL17a, FNT alfa e INF gamma).
  - ▶ Variables confusoras.
    - Edad, género, tiempo de evolución de la lesión, tipo de esterilización del aloinjerto).
  - ▶ Eventos adversos
    - Dolor intenso (EVA7/10 en adelante)
    - Inflamación que no cede después de 6 semanas
    - Bloqueo de la rodilla
    - Inestabilidad al caminar.

## Resultados.

Entre Marzo del 2008 y Enero del 2012, se realizaron 20 trasplantes de menisco medial en 19 pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación en la ciudad de México. Trece aloinjertos frescos congelados y 7 del tipo Clearant fueron trasplantados con esta técnica del tercer tunel. 12 pacientes tuvieron una lesión del ligamento cruzado anterior (LCA), que fueron reparadas al mismo tiempo. Tres pacientes tuvieron una lesión grado 4 de la Sociedad Internacional de reparación de Cartílago (ICRS por sus siglas en inglés) con un tamaño promedio de 28.75mm (20 – 40) en el cóndilo femoral medial como resultado de una lesión de LCA o una meniscectomía previa. Estas lesiones fueron reparadas usando una técnica de traslado osteocondral.

Todos los pacientes mejoraron en sus escalas clínicas comparados con los resultados preoperatorios (tabla 1). El tiempo de relajación en el mapeo T2 preoperatorio versus posoperatorio fue de 33.43/33.50ms (P=0.16). El espacio articular en la proyección de Rosenberg disminuyó de 5.78 a 5.77 (P=0.27). Una prueba de T de Studet para muestras relacionadas fue realizada con el software SPSS (versión 18 para Windows, Chicago, IL) utilizando P=0.05. cambios estadísticamente significativos fueron observados en las escalas de valoración, lo cual fue esperado debido a los resultados buenos a corto y mediano plazo observados en estudios previos.

**Tabla 1.** Comparación de los datos clínicos preoperatorios y posoperatorios

	Preoperatorio	Posoperatorio	Valor de P
Lysholm	62.20 ±18.03	85.80 ±9.96	0.02
IKDC subjetivo	50.17 ±14.32	72.12 ±10.83	0.01
SF-36p	39.41 ±7.30	63.48 ±11.39	0.01
SF-35m	39.41 ±11.34	54.85 ±16.68	0.05
KOOSd	67.80 ±18.80	79.30 ±17.21	0.03
KOOSs	78.05 ±15.21	82.10 ±10.97	0.00
KOOS ADD	37 ±27.26	92.40 ±9.01	0.00
KOOS sp	28.9 ±18.6	63.35 ±28.39	0.01
KOOS QdV	3.35 ±2.3	71.30 ±22.29	0.01
EVA	3.35 ±2.3	0.45 ±0.60	0.02
Espacio Articular en Rx	5.78 ±1	5.77 ±0.99	0.16
Tiempo de relajación en T2	33.43 ±2.09	33.50 ±2.07	0.27

En esta tabla se observan los valores clínicos pre y posoperatorios donde hay una significancia estadística esperada posquirúrgica. Así como se observa el cambio no significativo en la reducción del espacio articular y del tiempo de relajación en T2.

A un año de seguimiento, 19 segundas vistas artroscópicas fueron realizadas para observar las características del aloinjerto (integridad, integración anterior y posterior, consistencia, lesiones condrales). En los primeros 2 pacientes, se observó una lesión blanca blanca, donde la tracción de sutura fue colocada. En un paciente se observó una integración parcial del cuerno anterior, pero esto no modificó los resultados clínicos. La integración de los traslados osteocondrales fue completa.

Todos los resultados entre el uso de uno y otro tipo de aloinjerto fueron comparados. Se utilizó una T de Student para muestras independientes. Sólo el grado de extrusión fue mayor con significancia estadística. Sin embargo los tiempos de relajación y las escalas de valoración clínica no mostraron alteraciones.

Los estudios de resonancia magnética mostraron extrusión meniscal promedio de 3.42mm (rango 0.79 – 0.29) y un porcentaje de extrusión de 35.38% (10.32 – 70.85%) La extrusión fue considerada menor si era igual o menor a 3mm y mayor si era más de 3mm. Las reparaciones condrales con traslado osteocondral mostraron una integración completa, con características normales en la resonancia, medidos con la escala de MOCART

(Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue) con una media de 95 puntos, así como el cartílago alrededor del aloinjerto en la zona de carga del cóndilo femoral medial. Una correlación entre la escala funcional de la rodilla Lysholm, el grado mayor de extrusión, el porcentaje relativo de extrusión y el tiempo de relajación en T2 fue realizada en pacientes con por lo menos 3 niveles de citosinas elevadas, para estudiar si el aumento de estas citosinas estaba relacionado con el pronóstico clínico o si modificaba las características del cartílago o del aloinjerto. Sólo una correlación fue encontrada entre el grado de extrusión. Sin embargo, las citosinas elevadas y este porcentaje relativo de extrusión no modificaron los resultados clínicos. (tabla 2).

**Tabla 2.** Correlación de Pearson entre el porcentaje relativo de extrusión, grado extrusión, escala de Lysholm y tiempo de relajación en T2 en pacientes con 3 o más citocinas elevadas.

	<b>Coefficiente de Pearson</b>	<b>Valor de P</b>
Lysholm	0.468	0.69
PRE	0.364	0.11
Grado de Extrusión	0.468	0.03
Tiempo de relajación en T2	0.08	0.72

Se observa que hay correlación con el grado de extrusión, y las interleucinas estudiadas, sin embargo esto no modificó el resultado clínico.

El análisis inmunológico incluyó una curva estándar de absorbancia para cada citosina estudiada (IL-1b, IL-6, IL-17<sup>a</sup>, IFN gamma, FNT alfa), para corroborar que el análisis fue correcto. Una prueba de ANOVA y post-hoc de Tukey fue realizada. Cinco de 10 pacientes que fueron incluidos tuvieron niveles elevados de al menos 3 citosinas. Uno de ellos fue con aloinjerto gamma irradiado y el resto con fresco congelados. Ninguno de ellos tuvo niveles elevados de IFN alfa. Dos pacientes tuvieron niveles elevados en el líquido sinovial, pero no fue significativo comparado con los controles.

### **Discusión.**

Como se mencionó al inicio, existen actualmente diferentes estudios que evalúan la evolución clínica. Sin embargo, en pocos se menciona el uso de una segunda vista artroscópica para la evaluación de las características macroscópicas del injerto. En la mayoría de estos estudios, la segunda vista fue realizada por síntomas mecánicos y resultaron en meniscectomías parciales o totales. Se consideró una falla la necesidad de realizar la revisión artroscópica y aún más si existía la necesidad de resección. En nuestro estudio, se realizó la segunda vista como parte del protocolo de evaluación del aloinjerto y solamente se podría considerar una falla, bajo este criterio, a un paciente que presentó falta de integración del bloque óseo posterior. La causa probable de este fallo pudo ser la falta de fijación adecuada con la sutura, o la ruptura de la misma, a los 3 meses en que se realizó esta segunda vista. Es importante mencionar que 5 pacientes contaban con lesiones grado III (consideradas quirúrgicas) que se observaban al año de seguimiento en



el menisco trasplantado, sin embargo no había correlación de forma clínica y en la segunda vista artroscópica, lo cual da mayor importancia a la realización de esta segunda vista, como método definitivo para evaluar el resultado del trasplante.

El uso de radiación como método de esterilización en aloinjerto ha sido abandonado por los efectos en las propiedades mecánicas de los tejidos<sup>30</sup>. Cameron y Saha<sup>2</sup> reportaron un seguimiento de 1 a 5 años con excelentes resultados, con el uso de aloinjertos gamma irradiados. Sin embargo no reportaron el uso de una sustancia radioprotectora o incluso el haberla utilizado para evitar el daño al tejido, como en nuestro estudio. Verdonk utilizó estos injertos, con un fallo de 44%<sup>32</sup>.

Ha habido argumentos en cuanto a la habilidad del trasplante de menisco para proteger el cartílago en el compartimento afectado. Verdonk y cols.<sup>33</sup> reportaron un seguimiento de 10 años con el uso de aloinjertos frescos, donde sólo el 35% de los pacientes mantuvieron el mismo grado de lesión del cartílago. Solo se hizo el seguimiento con radiología y con la evaluación artroscópica de segunda vista de Outerbridge. Aunque la duración del seguimiento de nuestro estudio no es comparable, se ha visto un pronóstico mejor que otro estudio realizado por Kelly y cols<sup>12</sup>, donde las lesiones de cartílago estudiadas con el mapeo en T2 fueron comparadas con un grupo control meniscectomizado a los 4 meses de seguimiento. Ellos observaron que los cambios en el cartílago en ambos grupos eran similares. En nuestro estudio, a 28 meses de seguimiento, el tiempo de relajación en el mapeo T2 se ha mantenido casi similar, lo cual es prometedor a mediano plazo, con ambos tipos de aloinjerto. Concordamos con este último autor, que el mapeo en T2 es una buena técnica para medir el efecto condroprotector.

En términos de grado de extrusión, fue considerado al principio un indicador de falla<sup>31</sup>. Lee y cols.<sup>14,15</sup> demostraron que no solo el grado de extrusión y el porcentaje relativo de extrusión no modificaban los resultados clínicos, sino también que los cambios en intensidad de señal del aloinjerto, vistos como lesiones intrasustancia, se observan desde el inicio y hasta 5 años después. Estos mismos cambios fueron observados en nuestro estudio y mas importante aún, el aumento de estas citosinas no se correlacionó con el grado de extrusión.

En un inicio, se pensaba que era necesario obtener aloinjertos frescos para preservar células del donador, ya que ayudaría a la producción de matriz extracelular e integración del tejido. Sin embargo, Arnoczky<sup>1</sup> rechazó esta teoría cuando observó que al final de la primera semana, las células del injerto desaparecían y eran sustituidas por células del huésped. Estos estudios promovieron el uso de aloinjertos frescos congelados y criopreservados. Debido a que en teoría estos injertos se creían acelulares, la inmunogenicidad también sería mínima<sup>7</sup>. Sin embargo esto no había sido cuantificado. La presencia de antígenos HLA I y II en aloinjertos de menisco ha sido bien documentada,

especialmente en pastillas óseas<sup>13</sup>. Rodeo y cols.<sup>23</sup> observaron que, de hecho existe una respuesta celular predominantemente por linfocitos B y T.

En este trabajo nosotros determinamos la concentración de citosinas responsables de la inflamación antes y después del trasplante de menisco. Se evaluaron los niveles de las citosinas antes mencionadas, ya que han sido reportadas como importantes en la inflamación. La IL-1b y FNT alfa son citosinas catabólicas predominantemente que se encuentran involucradas en la iniciación y progresión de la hipertrofia del cartílago articular<sup>8,16</sup>. Ambas citosinas son capaces de inducir la expresión de metaloproteinasas de matriz en los condrocitos, resultando en la degradación de colágena tipo II y daño al cartílago<sup>5,27</sup>. La IL-17 estimula la producción de otras citosinas proinflamatorias y tiene efectos en los condrocitos, así como la IL-1B. Además, ha sido reportado que la IL-6 juega un papel importante en el desarrollo de osteoartritis durante el envejecimiento a causa de sus propiedades inflamatorias<sup>35,36,37</sup>. Nuestros resultados indican que ninguno de los pacientes mostró una correlación entre estas al mismo tiempo después del trasplante. La mayoría de los pacientes presentaron menores o mismos niveles tanto en el plasma como en el líquido sinovial, respecto a los controles.

Algunos de los pacientes que presentaron niveles altos de interleucinas antes de la cirugía, tuvieron niveles normales después del procedimiento. En las muestras de plasma fue encontrado que un paciente mantuvo niveles altos de IL-1B, otro de IL-17 y uno diferente de IL-6 después de la cirugía. De forma similar, en las muestras de líquido sinovial después de la cirugía, un paciente presentó niveles aumentados de IL-1B y 3 pacientes presentaron niveles altos para IL-6. Como se explica anteriormente, ninguno mayor a los niveles de control. Estos resultados sugieren que el trasplante de menisco no es seguido por una respuesta inmune crónica derivada de estas citosinas. Es importante mencionar que los niveles aumentados de citosinas no fueron uniformes entre los pacientes y que ninguno de los pacientes mantuvo estos mismos niveles antes y después del trasplante. Además, los resultados clínicos fueron favorables. Ha sido reportado que la infiltración de células mononucleares es observada en la membrana sinovial y el menisco después del trasplante<sup>23</sup>. Sin embargo, el éxito o fallo del mismo no parece estar relacionado con la presencia de esta respuesta inmune como se observó en este estudio. Otro estudio indicó que la lesión meniscal traumática (sin evidencia radiográfica de osteoartritis) es responsable de la inflamación sinovial alta y su asociación con dolor y disfunción.

### **Conclusiones.**

Con estos hallazgos, concluimos que hay excelentes resultados clínicos como es esperado después de 28 meses del trasplante de menisco. Es de gran importancia para el estudio del trasplante de menisco la realización de una segunda vista artroscópica, ya que, como se observó en los resultados, los hallazgos encontrados en la resonancia magnética no necesariamente coincidieron con los encontrados en la segunda vista artroscópica y

con la mejoría clínica del paciente. Los resultados obtenidos hasta el momento, muestran que ambos tipos de aloinjerto tienen un pronóstico clínico favorable a mediano plazo y que pueden ser utilizados como una alternativa a los frescos, para disminuir el riesgo de transmisión de enfermedades. También se concluye que aunque, existe una respuesta inmunológica después del trasplante de menisco, ya sea fresco congelado o del tipo Clearant, no es suficiente para ser considerada como un indicador de rechazo. La elevación de estas citosinas, no modifican los resultados clínicos. En este grupo, la condroprotección ha sido demostrada después de 28 meses de seguimiento del trasplante de menisco. Sin embargo un protocolo de resonancia magnética más detallado es recomendado.

### **Referencias.**

1. Arnoczky SP, DiCarlo EF, O'Brien SJ, Warren RF. Cellular repopulation of deep-frozen meniscal autografts: an experimental study in the dog. *Arthroscopy* 1992;8:428–436.
2. Cameron JC, Saha S: Meniscal allograft transplantation for unicompartmental arthritis of the knee. *ClinOrthop* 1997; 337:164-171.
3. Conway B, Tomford W, Mankin HJ, Hirsch MS, Schooley RT. Radiosensitivity of HIV-1: potential application to sterilization of bone allografts. *AIDS* 1991;5:608–609.
4. Dandy DJ, Jackson DW. Meniscectomy and chondromalacia of femoral condyle. *J Bone Joint Surg Am* 1975;57:116-119.
5. Evans, C.H., Novel biological approaches to the intra-articular treatment of osteoarthritis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 2005;19:355-62.
6. ElAttar M, Dhollander A, Verdonk R, Almqvist KF, Verdonk P. Twenty-six years of meniscal allograft transplantation: is it still experimental? A metaanalysis of 44 trials. *KSSTA* 2011;19:2:147-157

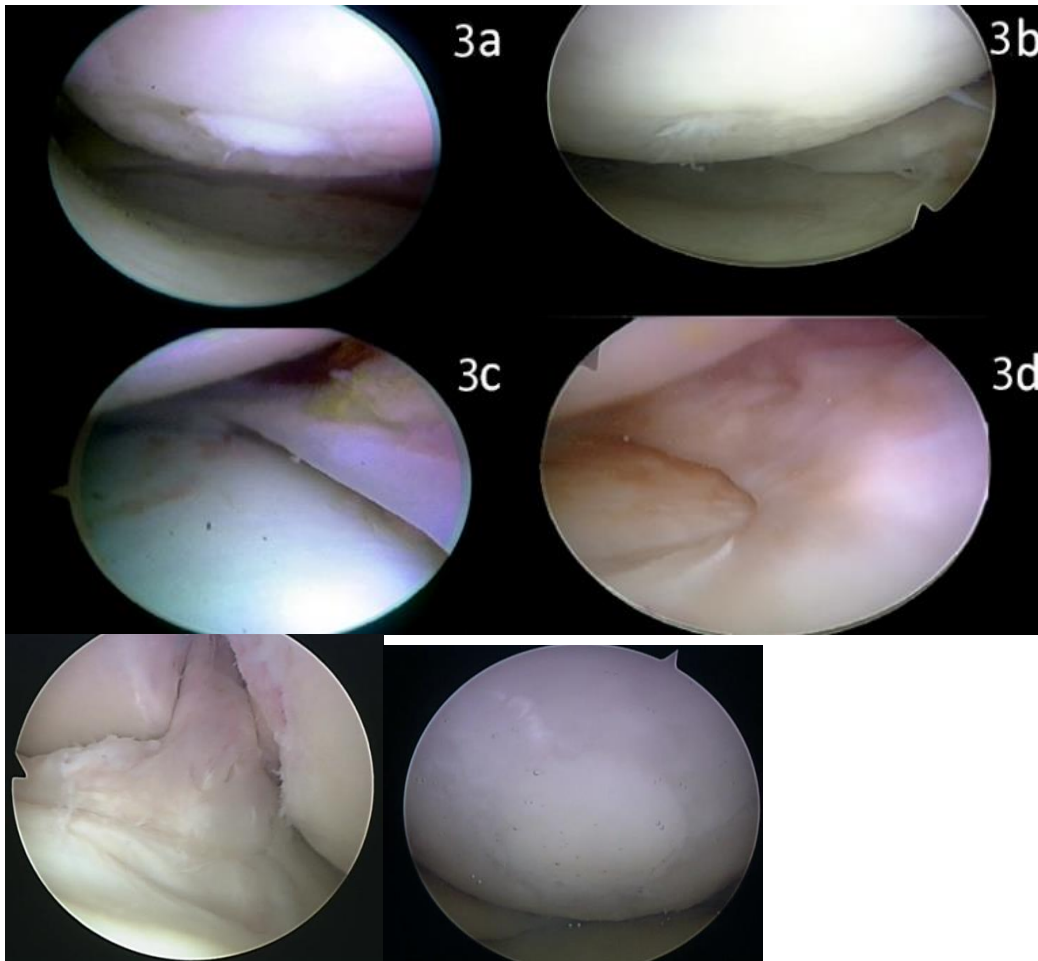
7. Fairbank TJ. Knee joint changes after meniscectomy. *J Bone Joint S Br* 1948;30:664-670.
8. Hamlet W, Liu SH, Yang R. Destruction of a cryopreserved meniscal allograft: a case for acute rejection. *Arthroscopy*. 1997;13:517
9. Heard B.J., et al., Early joint tissue changes are highly correlated with a set of inflammatory and degradative synovial biomarkers after ACL autograft and its sham surgery in an ovine model. *Journal of orthopaedic research*. 2011;29:1185-92.
10. Jackson DW, Windler GE, Simon TM. Intraarticular reaction associated with the use of freeze-dried, ethylene oxide-sterilized bone-patella tendon-bone allografts in the reconstruction of the anterior cruciate ligament. *Am J Sports Med* 1990;18:1-10
11. Jazrawi L, Alaia M, Chang G, Fitzgerald E, Recht M. Advances in Magnetic Resonance Imaging of Articular Cartilage. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:420-429
12. Johnson RJ, Kettelkamp DB, Clark W. Factors affecting late results after meniscectomy. *J Bone Joint Surg Am* 56:719-729, 1974
13. Kelly BT, Potter HG, Deng XH, Pearle AD, Turner AS, Warren RF, Rodeo S. Meniscal allograft transplantation in the sheep knee: evaluation of chondroprotective effects. *Am J Sports Med* 2002;34:1464-77.
14. Khoury MA, Goldberg VM, Stevenson S. Demonstration of HLA and ABH antigens in fresh and frozen human menisci by immunohistochemistry. *J Orthop Res* 1994;12:751–757

15. Lee DH, Kim TH, Lee SH, Kim CW, Kim JM, Bin SI. Evaluation of meniscus allograft transplantation with serial magnetic resonance imaging during the first postoperative year: Focus on graft extrusion. *Arthroscopy* 2008; 24:1115-1121.
16. Lee DH, Lee BS. Changes in magnetic resonance imaging signal intensity of transplanted meniscus allografts are not associated with clinical outcomes. *Arthroscopy*. 2011;27:1211-8
17. Malemud, C.J., Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis. *BioDrugs* 2004; 18:23-35.
18. Merville P, Pouteil-Noble C, Wijdenes J, Potaux L, Touraine JL, Banchereau J. Detection of single cells secreting bL-6 and IL-10 in irreversibly rejected human kidney allografts and their modulation by IL-2 and IL-4. *Transplantation* 1993; 55:639-646
19. Milachowski KA, WeismeierK,Wirth CJ. Homologous meniscus transplantation. Experimental and clinical results. *Int Orthop* 1989;13: 1-11:131
20. Moseley T, Haudenschild DR., Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2003;14:155-174.
21. Noyes FR, Barber-Westin SD. Irradiated meniscus allografts in the human knee: a two to five year follow-up study. *Orthop Trans* 1995;19:417.
22. Pollard ME, Kang Q, Berg EE. Radiographic sizing for meniscal transplantation. *Arthroscopy*. 1995;11:684-7.

23. Riera KM, Rothfusz NE, Wilusz RE, Weinberg JB., Guilak F, McNulty AL. Transforming growth factor-beta 1 and integrative meniscal repair : influences on meniscal cell proliferation and migration. *Arthritis Research & Therapy*, 2011;13:187.
24. Rodeo SA, Seneviratne A, Suzuki K, et al. Histological analysis of human meniscal allografts. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:1071-82
25. Scanzello, C.R., et al., Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms. *Arthritis and rheumatism*, 2011;63:391-400.
26. Shelton WR, Dukes AD. Meniscus replacement with bone anchors: a surgical technique. *Arthroscopy*. 1994;10:324-327
27. Tapper EM, Hoover NW. Late results after meniscectomy *J Bone Joint Surg Am* 1969;51:517-526
28. Tetlow, L.C., D.J. Adlam, and D.E. Woolley, Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis and rheumatism*, 2001;44:585-94.
29. Van Arkel ERA, van den Berg-Loonen EM, van Wersch JW, de Boer HH. Human leukocyte antigen sensitization after cryopreserved human meniscal transplantations. *Transplantation* 997;64:531–533
30. Van Arkel ER, De Boer HH. Human meniscal transplantation. Preliminary results at 2 to 5-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77:589- 95

31. Vangness T, Garcia, I, Mills. R et al. Allograft Transplantation in the Knee: Tissue Regulation, Procurement, Processing, and Sterilization. 2003;31:373-81
32. Verdonk P, Depaeppe Y, Desmyter S, et al. Normal and transplanted lateral knee menisci: Evaluation of extrusion using magnetic resonance imaging and ultrasound. KSSTA 2004;12:411-419.
33. Verdonk PC, Demurie A, Almqvist KF, Veys EM, Verbruggen G, Verdonk R. Transplantation of viable meniscal allograft. Survivorship analysis and clinical outcome of one hundred cases. J bone J surg. Am. 2005;87:715-24.
34. Verdonk P, Verstraete KL, Almqvist KF, De Cuyper K, Veys EM, Verbruggen G, Verdonk R. Meniscal allograft transplantation: long-term clinical results with radiological and magnetic resonance imaging correlations. KSSTA 2006;14:694-706.
35. Yahai L, Zukor D. Irradiated meniscal allotransplants of rabbits: study of the mechanical properties at six months post-operation. ActaOrthopBelg 1994;60:210–215
36. Wu W, Billingham RC, Pidoux I, Antoniou J, Zukor D, Tanzer M. Sites of collagenase cleavage and denaturation of type II collagen in aging and osteoarthritic articular cartilage and their relationship to the distribution of matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 13. Arthritis and rheumatism, 2002;46:2087-94.
37. Lubberts E, Koenders M, Van den Berg W. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. Arthritis research & therapy, 2005;7:29-37.
38. De Hooge A, Van de Loo FA, Bennink MB, Arntz OJ, de Hooge P, van den Berg WB. Male IL-6 gene knock out mice developed more advanced osteoarthritis upon aging. Osteoarthritis and cartilage 2005;13:66-73.

**Anexos.**



**Figura 1. Segundas vistas artroscópicas donde se muestra la integración de los aloinjertos y de las lesiones condrales.**

**Tabla 3. Comparación entre los resultados de los dos tipo de aloinjerto**

	<i>Fresco Congelado</i>		<i>Gamma Irradiado</i>		<i>Valor de P</i>
	<i>preop</i>	<i>postop</i>	<i>preop</i>	<i>postop</i>	
<i>Lysholm</i>	$60.46 \pm 5.03$	$85.61 \pm 3.21$	$65.42 \pm 7.09$	$86.14 \pm 2.54$	<i>0.80</i>
<i>PRE</i>		$35.17 \pm 4.81$		$35.66 \pm 17.76$	<i>0.97</i>
<i>Grado de Extrusión</i>		$3.56 \pm 0.47$		$3.15 \pm 0.68$	<i>0.04</i>
<i>Tiempo de relajación en T2</i>	$33.6 \pm 0.54$	$35.27 \pm 0.55$	$32.98 \pm 0.90$	$34.25 \pm 0.54$	<i>0.32</i>



# 1. Formato de Consentimiento Informado



TRANSPLANTE MENISCAL  
I N R SALUD-2007-C01-68968

## Formato de Consentimiento Informado

**Título del Estudio:** Transplante meniscal en pacientes con meniscectomía completa con sintomatología incipiente SALUD-2007-C01-68968

**Investigador:** Dr. Francisco Cruz López, Dr. Marco Acuña Tovar  
**Institución:** Instituto Nacional de Rehabilitación

### Propósito del estudio

Estimado paciente:

Usted será interrogado acerca de su participación voluntaria en el estudio de investigación organizado por el Instituto Nacional de Rehabilitación. El objetivo del estudio es realizar un reemplazo de menisco en pacientes que cumplan requisitos establecidos y evaluar de manera clínica y con una segunda intervención quirúrgica, los resultados obtenidos en cuanto a sintomatología y funcionalidad se refiere.

En los siguientes párrafos describiremos brevemente en qué consiste el estudio y la importancia de contar con su participación.

### Procedimientos del estudio

Usted puede participar en este estudio, solo si reúne las características. Si así fuera, se evaluará mediante estudios preoperatorios (historia clínica, rayos X, resonancia magnética, estudios de laboratorio). Si reúne los requisitos y acepta participar en el estudio, usted será una de aproximadamente 20 personas en México en tomar parte en este estudio.

Si usted es seleccionada, su participación en el estudio consistirá en los siguientes procedimientos:

- 1) Valoración inicial antes mencionada, con la realización de Historia clínica y evaluación funcional de la rodilla afectada con cuestionarios con un tiempo aproximado de 30 minutos. Toma de Rayos X de rodilla afectada, con un tiempo de espera de 30 minutos, Resonancia Magnética con un tiempo de espera de 2 a 3 horas, laboratorios preoperatorios, mismos que no tendrán costo alguno.
- 2) Al terminar la valoración inicial de rutina y si es considerado candidato para ingresar al protocolo de estudio, se programará para una primera intervención quirúrgica, consistente en cirugía artroscópica y transplante de menisco. La colocación de este último, es la parte experimental del estudio.
- 3) Posterior a la cirugía, se realizará un seguimiento a 12 meses, en los cuales se establecerá un programa de rehabilitación, divididos en 4 aspectos: arcos de movimiento, uso de rodillera, apoyo (muletas, parcial y total) y fortalecimiento de músculos (bicicleta estática, ejercicios en el agua, ejercicios contra resistencia).
- 4) Durante esta etapa se tomarán nuevos estudios de laboratorio (muestra de sangre periférica y muestra de líquido sinovial de rodilla afectada) entre la segunda y la doceava semana. Estudios de rayos X y resonancia magnética de seguimiento entre los

\_\_\_\_\_ Iniciales del Participante

Formato Consentimiento Informado versión 3 de fecha 28/04/2008

1



### **Posibles beneficios**

La lesión de menisco se encuentra asociada al riesgo de presentar desgaste articular prematuro, por lo que al colocar un implante que sustituya la función del mismo, disminuye la probabilidad de que este desgaste ocurra. El implante de menisco puede disminuir el dolor, la inflamación y la limitación funcional de la rodilla. Al disminuir la sintomatología se espera que usted pueda regresar a realizar las actividades de la vida cotidiana.

### **Confidencialidad**

El Servicio de Ortopedia del Deporte y Artroscopia de esta institución así como los miembros que conforman este grupo, tendrán acceso a los reportes médicos originales para verificación de los procedimientos de estudios clínicos sin violar la confidencialidad del sujeto. La información obtenida en este estudio de investigación será considerada como información privilegiada. Los datos serán resguardados y estarán disponibles solamente a los investigadores que conducen el estudio.

Su identidad así como la información proporcionada por usted no podrá ser revelada. Para cumplir con este propósito se le asignará un número de identificación el cual se manejará anónimamente y con las condiciones éticas del caso.

El uso de la información a nivel nacional o internacional sólo tiene propósitos científicos y su identidad será manejada con la mayor confidencialidad posible. Usted o su representante legal, serán informados oportunamente si se obtiene información que pueda ser relevante sobre su disposición para continuar participando en el estudio.

Al firmar esta hoja de consentimiento, Usted autoriza a los investigadores a tomar fotografías que se usarán en publicaciones y conferencias científicas, respetando su anonimato.

### **Tratamientos de Salvamento.**

Si usted decide retirarse del estudio, no es seleccionada para participar en él o es suspendida su participación por decisión de los investigadores, podrá continuar con un tratamiento convencional aplicado en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Como tratamiento alternativo y de salvamento, será necesario retirar el implante de menisco de forma parcial o total y realizar una limpieza articular mediante artroscopia, así como un seguimiento para evaluar cualquier efecto secundario que esto produjera.

### **Tratamiento médico de emergencia**

El Instituto Nacional de Rehabilitación no le reembolsará gastos médicos. En caso de que usted sufra una lesión durante la investigación, por favor notifique al investigador a cargo, para que sea referido a su médico. Si la lesión requiere atención de emergencia, usted será conducida al área de Urgencias del Instituto, donde recibirá atención. El Instituto Nacional de Rehabilitación no le proporcionará ningún pago por su participación en este estudio.

### **Contacto**

Si tiene alguna pregunta acerca del estudio, los procedimientos o experimenta eventos adversos como resultado de su participación en el estudio, puede comunicarse con:

\_\_\_\_\_ Iniciales del Participante





2 y 12 meses posteriores a la cirugía. Todo lo anterior sin costo alguno para el participante y de forma rutinaria.

5) Una segunda intervención quirúrgica, 12 meses después de la primera, consistente en una artroscopia de revisión para evaluar el estado del implante.

6) Evaluación clínica final para determinar la funcionalidad y sintomatología de la rodilla afectada, 18 meses posteriores a la primera cirugía.

### **Sus responsabilidades**

Si usted sospecha que puede estar embarazada, debe notificar al investigador. Informar todos los antecedentes personales patológicos (enfermedades, cirugías previas, uso de medicamentos).

Al aceptar ser parte de este estudio, se compromete a asistir a las citas establecidas para realizar estudios pre y posoperatorios, así como citas subsecuentes y la realización de una segunda intervención quirúrgica de revisión.

El reporte de cualquier enfermedad o embarazo, deberán ser informados al investigador por escrito y en forma verbal.

En caso de no cumplir con alguno de los puntos anteriores, no podrá seguir siendo parte del estudio.

### **Posibles riesgos e incomodidades**

Toma de laboratorios y líquido sinovial: usted puede presentar de manera infrecuente, dolor leve al momento de la toma y dolor residual durante 1 o 2 días más, que en caso de presentarse el médico le prescribirá un analgésico ligero.

Toma de rayos X: el uso de radiación en pacientes embarazadas, en el primer trimestre del embarazo, se asocia a malformaciones del producto, por lo que no podrá ser candidata la participante que entre en esta categoría.

Durante la cirugía existe el riesgo habitual de la anestesia, como prolongación de la misma, sensación de dolor durante la cirugía, mismo que será controlado en el momento. Asimismo se realizará una exploración artroscópica inicial, evaluando la condición de la rodilla y si ésta no está en condiciones para recibir el implante de menisco, se realizará el procedimiento descrito como de salvamento.

Los riesgos posoperatorios de cualquier cirugía pueden ser dolor, infección o inflamación en la rodilla operada, durante la primera semana aproximadamente, que se controlará mediante la prescripción de medicamentos.

Al inicio de la rehabilitación es probable que se presente dolor de leve a moderado, el cual disminuirá gradualmente al continuar el programa.

Existe la posibilidad de que al realizar la segunda artroscopia y los estudios de seguimiento se observe una integración inadecuada del implante, debido al rechazo del injerto o infección y sea necesario retirarlo, realizando el procedimiento de salvamento previamente mencionado.

\_\_\_\_\_ Iniciales del Participante



### Consentimiento

He leído la presente información. He recibido una copia de este formato. Estoy de acuerdo en participar en este estudio.

#### Sujeto

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha de firma \_\_\_\_\_

#### Persona que obtiene el consentimiento

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha de firma \_\_\_\_\_

#### Testigos:

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha de firma \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación con el sujeto: \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_ Fecha de firma \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación con el sujeto: \_\_\_\_\_

Formato de Consentimiento Informado para Participar En el Estudio Transplante meniscal en pacientes con menisectomía completa con sintomatología incipiente.

Yo \_\_\_\_\_,  
nacida en \_\_\_\_\_ fui informada de la clase,  
propósito y tiempo de mi participación en el estudio científico Transplante meniscal en pacientes  
con menisectomía completa con sintomatología incipiente por  
\_\_\_\_\_ (nombre del investigador).

Recibo el formato de información y una copia del formato de consentimiento. Conté con suficiente tiempo para decidir participar en el estudio. Entiendo todas las explicaciones proporcionadas a mi persona. Es de mi conocimiento que puedo preguntar al médico e investigadores las dudas futuras.

Acepto participar en este estudio, pero manifiesto mi derecho de poder cancelar en cualquier momento mi participación y no tener desventajas en mi atención y tratamiento.

Acepto los términos de confidencialidad del estudio y estoy de acuerdo en la recolección de la información para ser empleada con propósitos científicos.

Firma del paciente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Yo informé a la Señora \_\_\_\_\_ con la mayor claridad posible sobre el estudio. Considero que ella pudo comprender claramente los términos de su participación en el estudio científico Transplante meniscal en pacientes con menisectomía completa con sintomatología incipiente.

Firma del investigador \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Iniciales del Participante





INR TRANSPLANTE MENISCAL  
SALUD-2007-C01-68968

Dr. Francisco Cruz López  
Servicio de Ortopedia del Deporte y Artroscopia  
Instituto Nacional de Rehabilitación  
TEL 59 99 1000 Ext.  
Celular 04455 55035068

Dr. Marco Acuña Tovar  
Tel. particular 55903826  
Celular 04455 39007570

Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos como participante en el estudio puede comunicarse a la Subdirección de Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación.

### **Participación**

Su participación en este estudio es voluntaria; usted puede decidir no participar en este estudio libremente. Si decide participar, usted puede retirarse de él en cualquier momento, esto no afectará en nada la atención proporcionada por el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Si usted se embaraza, decide cancelar su participación en el estudio antes de que se termine la recolección de datos, debe comunicarse con el investigador a cargo. El investigador le interrogará sobre efectos adversos y le devolverá sus datos colectados para el estudio.

El investigador o su médico pueden discontinuar su participación en este estudio en cualquier momento sin su consentimiento si:  
Usted cumple con menos del 90% de las citas, presenta eventos adversos intolerables, su estado de salud se pone en riesgo, necesita tomar algún medicamento que está contraindicado (quimioterapia contra tumores, esteroides), si se observa degeneración articular de rodilla en grados avanzados o se observa una lesión acompañante en la misma rodilla.

\_\_\_\_\_ Iniciales del Participante  
Formato Consentimiento Informado versión 3 de fecha 28/04/2008