

Reconstrucción artroscópica del menisco con el implante meniscal de colágeno

W.G. Rodkey, J.R. Steadman

Steadman Hawkins Research Foundation. Vail, Colorado. EE UU

Correspondencia:

William G. Rodkey, DVM
Steadman Hawkins Research Foundation
108 South Frontage Road West, Suite 303
Vail, Colorado 81657 (EEUU)
Correo electrónico: cartilagedoc@hotmail.com

La ingeniería de tejidos es una disciplina relativamente nueva, que ha aportado una comprensión fundamental y la tecnología necesaria para hacer posible el desarrollo de estructuras derivadas de tejidos biológicos. Un ejemplo importante son las matrices colágenas bioabsorbibles. En el campo de la cirugía ortopédica y traumatológica, este tipo de material puede servir eficazmente como andamiaje para la regeneración de nuevo tejido. Se examinan el desarrollo de un implante meniscal de colágeno y sus indicaciones y resultados clínicos.

Palabras clave: Cirugía meniscal. Reparación meniscal. Implante meniscal de colágeno.

INTRODUCCIÓN

La ingeniería de tejidos es una disciplina relativamente nueva que en los últimos tiempos ha recibido mucha atención⁽¹⁾. Esta disciplina ha proporcionado una comprensión fundamental y la tecnología necesaria para permitir el desarrollo de estructuras derivadas de tejidos biológicos. Las matrices colágenas bioabsorbibles son un ejemplo importante de estos innovadores dispositivos⁽²⁻⁴⁾. Estas matrices colágenas reúnen muchas propiedades que las hacen aptas para su utilización en la preservación y restauración del tejido meniscal, incluyendo una tasa controlada de reabsorción basada en el grado de enlaces cruzados entre sus fibras (*cross-linking*). Además, merece la pena subrayar que el procesamiento del colágeno puede minimi-

Arthroscopic meniscus reconstruction with collagen meniscus implants. Tissue engineering is a relatively new discipline that has afforded fundamental insights and the necessary technology for rendering possible the development of structures derived from biologic tissues. An important example is that of bioreabsorbable collagen matrices. In the area of orthopaedic and traumatologic surgery, this type of material might be effectively used as a scaffolding for the regeneration of new tissue. We examine the development of a collagen meniscus implant and its indications and clinical results.

Key words: Meniscus surgery. Meniscus repair. Collagen meniscus implant.

zar cualquier respuesta inmune, y la extremadamente compleja composición bioquímica del menisco normal puede ser reproducida durante el proceso de producción⁽²⁻⁴⁾. Si este tipo de material pudiera servir eficazmente como un andamiaje para la regeneración de nuevo tejido, muchos de los efectos negativos registrados tras la pérdida del fibrocartilago meniscal podrían ser prevenidos o al menos minimizados⁽⁵⁾.

Empezamos el desarrollo de este andamiaje colágeno, al que se denominó implante meniscal de colágeno (*collagen meniscus implant -CMI-*), con unos claros objetivos. Nos propusimos crear un nuevo tejido meniscal en un esfuerzo para restaurar o preservar las críticas funciones del menisco⁽⁶⁻⁸⁾. Esperábamos también prevenir la enfermedad degenerativa articular de la rodilla y la artrosis que, probablemente, con-

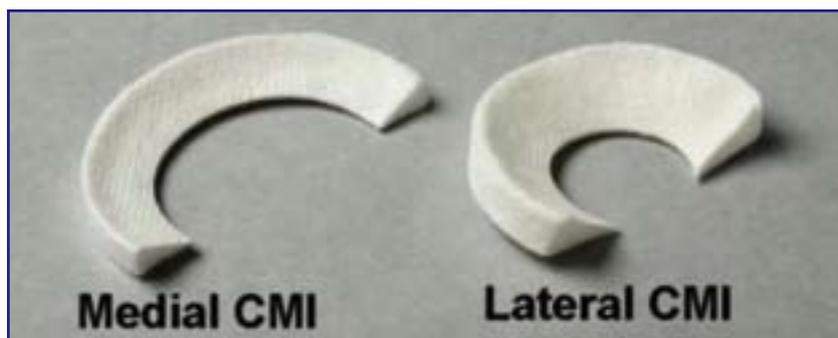


Figura 1. Los implantes meniscales de colágeno (CMI), medial y lateral, tal y como son antes de su implantación.

ducirían de forma progresiva a múltiples cirugías, incluyendo la posibilidad de reemplazo articular. Otro objetivo para este neot tejido regenerado fue mejorar la estabilidad articular. Finalmente, intentamos que el implante y el neot tejido resultante tuvieran el efecto de aliviar el dolor disminuyendo la necesidad constante de medicación.

Con estos objetivos, nos centramos en diversos criterios para el diseño del CMI⁽⁶⁻⁸⁾. Deseábamos obtener un material que se pudiera reabsorber con el tiempo, de forma que el colágeno del andamiaje fuera metabolizado, al tiempo que el tejido regenerado pudiera reemplazarlo. También se planteó que el CMI mantuviera su integridad estructural en el ambiente articular, por un periodo de tiempo que fuera adecuado para soportar la formación y maduración de la nueva matriz. Era esencial que este material no fuera inmunogénico, para minimizar las reacciones que pudieran causar rechazo o destrucción del implante. En consecuencia, como parte del procedimiento de procesado, se desarrollaron técnicas bioquímicas para minimizar tales reacciones⁽²⁻⁴⁾.

Se diseñó un implante que fuera técnicamente sencillo de implantar desde el punto de vista quirúrgico, con un mínimo de consideraciones de tamaño. Deseábamos que el implante fuera de tipo no abrasivo, que no produjera partículas de desgaste y que no despertara una excesiva respuesta inflamatoria. Finalmente, era extremadamente importante que el implante no fuera tóxico para las células que lo invadían y eventualmente producían la nueva matriz⁽⁶⁻⁸⁾.

De esta forma, era nuestra hipótesis que si se podía proporcionar tal ambiente, los fibrocondrocitos meniscales u otras células progenitoras, tal como descubrimos posteriormente, podrían migrar, dividirse y repoblar el andamiaje, produ-

cir matriz extracelular y, finalmente, conducir a la regeneración de un nuevo tejido de tipo meniscal. Este neot tejido podría preservar y contribuir a la restauración del menisco lesionado y funcionaría como tal contribuyendo a la protección del cartílago articular. Esta hipótesis de trabajo fue testada y confirmada en varios estudios animales^(4,6,9)

FABRICACIÓN DEL CMI

EL CMI (Figura 1) se produce a partir de tendones de Aquiles bovinos. El tejido tendinoso es preparado, troceado y lavado con abundante agua para eliminar cualquier residuo de sangre y de materiales hidrosolubles. Las fibras de colágeno Tipo I son purificadas utilizando diversos tratamientos químicos, tales como procesos ácido-base y enzimáticos, para eliminar materiales no colágenos y lípidos. Una vez aisladas las fibras de colágeno Tipo I, se analizan para comprobar su pureza. Posteriormente, son moldeadas para que adopten la forma específica de menisco y sometidas a vapores de aldehído para favorecer su entrecruzamiento (*cross-linkage*). Tras sucesivos procesamientos, se realiza una esterilización terminal mediante irradiación gamma⁽²⁻⁴⁾. Una descripción más detallada del proceso de fabricación puede ser encontrada en publicaciones previas⁽²⁻⁴⁾.

INDICACIONES Y TÉCNICA QUIRÚRGICA

Inicialmente, el CMI fue diseñado solamente para su utilización en el compartimento medial de la rodilla. Si embargo, más recientemente se ha desarrollado el CMI lateral y ya está siendo utilizado tanto en España como en diversos países de Europa. El CMI está indicado para utilizarse en lesiones irreparables agudas o crónicas del menisco o tras meniscectomía parcial previa. Es condición indispensable que persista un borde meniscal suficiente para poder suturar el implante de forma adecuada. El CMI está contraindicado en aquellos casos secundarios

a meniscectomía total (sin resto meniscal alguno), cuando haya inestabilidad ligamentosa no tratada, en caso de desalineación axial no corregida, si coexisten lesiones cartilaginosas de espesor total no tratadas con exposición del hueso subcondral o si hay evidencia documentada de alergia al colágeno. Alguna otra enfermedad o alteración sistémica puede también contraindicar su uso.

El CMI se implanta quirúrgicamente utilizando un procedimiento artroscópico⁽¹⁰⁻¹²⁾. El tejido meniscal dañado se desbrida mínimamente hasta alcanzar el tejido sano. Si el desbridamiento no alcanza la zona roja vascularizada del menisco, se utiliza un instrumento de microfractura o una aguja espinal para perforar el muro restante y obtener un lecho sangrante que asegure una implantación adecuada⁽¹¹⁻¹²⁾. Una varilla de teflon maleable, especialmente diseñada para este procedimiento, se utiliza para medir el tamaño exacto del defecto meniscal (**Figura 2**); el CMI se mide también con el mismo dispositivo, y después se talla de forma estéril en la mesa quirúrgica de forma que rellene perfectamente el defecto.

Si se usa una técnica de sutura de dentro a fuera (**Figura 3**), debe realizarse una incisión posteromedial o posterolateral de aproximadamente 3 cm de longitud, paralela y justo posterior al ligamento colateral correspondiente, directamente sobre la línea articular, con objeto de poder capturar las agujas de sutura y anudar posteriormente los hilos sobre la cápsula sin compromiso vásculo-nervioso⁽¹¹⁻¹²⁾. Una cánula introductora especialmente diseñada protege al implante rehidratado durante la inserción a través del portal artroscópico ipsilateral, luego un émbolo de plástico empuja el implante fuera de la cánula hasta el interior de la articulación. Alternativamente, el CMI puede ser insertado en la articulación en seco, con la ayuda de una pinza vascular atraumática.

Tras una introducción satisfactoria, el implante se sutura al resto meniscal utilizando una técnica estándar con la ayuda de cánulas de reparación meniscal específicas de zona (**Figura 3**)^(11,12). El uso de un dispositivo de sutura denominado SharpShooter® (ReGen Biologics, Franklin Lakes, New Jersey, EEUU) es especialmente recomendado para pasar los hilos de sutura. Las suturas, de poliéster trenzado no absorbible de 2-0, se emplazan aproximadamente cada 4 o 5 mm (**Figura 4**). Se prefieren suturas

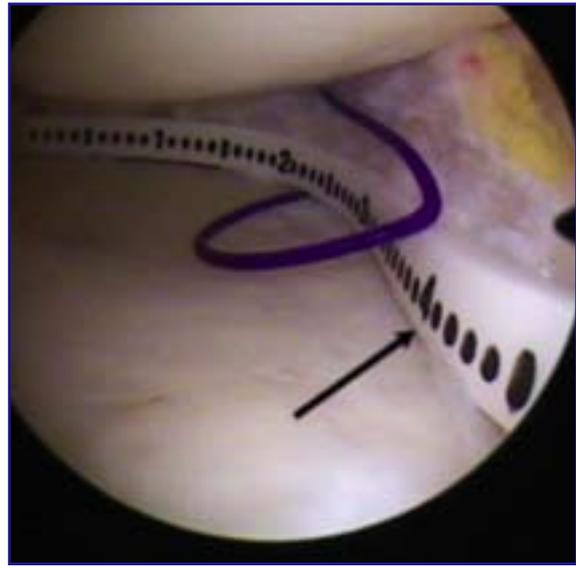


Figura 2. El instrumento de medición maleable (Teflon) desarrollado para este procedimiento, usado para determinar el tamaño exacto del defecto (flecha).

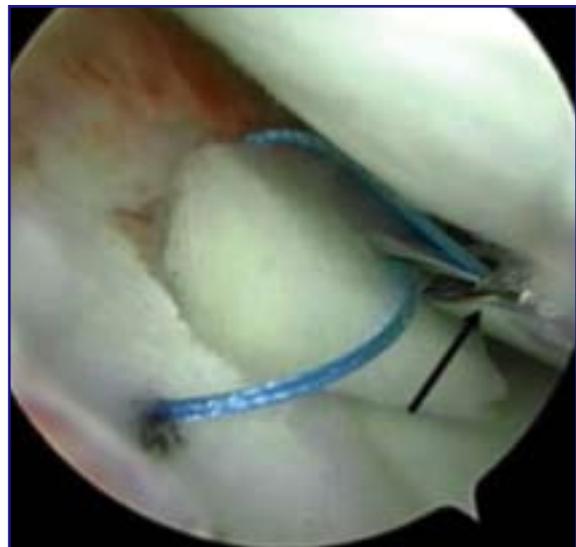


Figura 3. El CMI se sutura al resto del borde meniscal del huésped utilizando una técnica de sutura estándar del tipo dentro a fuera, mediante cánulas de reparación meniscal específicas de zona (flecha).

de configuración vertical a nivel del borde meniscal residual, y horizontales para fijar el implante a los cuernos anterior y posterior⁽¹¹⁾. Normalmente, se necesitan de 8 o 10 suturas para asegurar el implante en posición. Al final, las suturas se anudan sobre la cápsula articular de forma convencional. Recientemente, se ha obtenido en Europa una experiencia positiva con



Figura 4. Las suturas se emplazan aproximadamente cada 4 o 5 mm utilizando un hilos noabsorbibles de poliéster trenzado de 2-0 (flecha).



Figura 5. Una sutura de tipo all-inside ha sido colocada para asegurar el CMI, y el nudo está siendo tensionado (flecha).

el uso de una técnica de fijación *all-inside* (Figura 5). En caso de utilizar esta técnica, se prefiere el dispositivo denominado FasT-Fix® (Smith & Nephew, Andover, MA, EEUU), y se debe tener especial precaución para evitar dañar el implante, puesto que sus agujas son un poco más grandes y rígidas que las utilizadas en la técnica de dentro a fuera.

RESULTADOS CLÍNICOS

El *United States Multicenter Clinical Trial* (MCT) del CMI es un estudio controlado y aleatorizado con un nivel de evidencia I. Este estudio incluyó pacientes que tenían una lesión irreparable o una meniscectomía parcial previa del menisco medial. El MCT fue diseñado con dos brazos realizados al mismo tiempo pero de forma separada. Cada brazo era controlado y también analizado por separado. Un brazo del estudio era para pacientes sin cirugía previa del menisco afectado (denominados pacientes agudos), el segundo brazo incluía pacientes con una a tres cirugías previas del menisco afectado (denominados pacientes crónicos). Los pacientes enrolados en el estudio fueron distribuidos al azar para recibir como tratamiento un CMI o servir como controles. Los pacientes control tuvieron los cuidados estándar, que incluían me-

niscectomía parcial y desbridamiento articular si estaba indicado. Los pacientes del grupo CMI recibieron idéntico tratamiento más el implante. Todas las cirugías fueron realizadas artroscópicamente. Cada brazo del estudio fue controlado igualmente para CMI comparado con meniscectomía parcial aislada. Por mandato expreso de la *Food and Drugs Administration* (FDA), a los pacientes del grupo CMI se les requirió una artroscopia de revisión con biopsia un año después de la cirugía.

Un total de 313 pacientes fueron enrolados en el estudio y tratados con el protocolo clínico antes mencionado. Había 157 pacientes agudos y 156 crónicos. De las 157 agudos, 75 recibieron un CMI y 82 sirvieron como controles. De los 156 pacientes crónicos, 87 recibieron un CMI y 69 fueron controles. Para los pacientes considerados agudos y tratados con CMI, el seguimiento osciló entre 23 y 89 meses (media de 64 meses). Los controles de este grupo agudo, tuvieron un seguimiento de 16 a 85 meses (media de 60). Para los pacientes crónicos tratados con CMI, el seguimiento fue de 23 a 88 meses (media de 55 meses), y sus controles tuvieron un seguimiento de 23 a 92 meses (media de 57). Las edades fueron similares en todos los grupos, los considerados agudos tanto controles como CMI tenían una media de 40 años, mientras que en el grupo de cróni-

cos, los controles tenían una media de 39 años y los CMI promediaban 38 años. Estas diferencias no tenían significación estadística. La media de edad de los 313 pacientes del estudio fue de 39 años.

El CMI resultó en un incremento significativo del total de tejido meniscal ($p = 0,001$). Por ejemplo, los pacientes crónicos tenían un 37% de tejido meniscal en el momento de la cirugía y un año después del implante mostraban un 73% de tejido meniscal total, tal como demostraban la artroscopia de revisión y la medición realizada. Esto significa, que estos pacientes terminaron con más de dos veces del tejido meniscal inicial. Es especialmente notable que, en los pacientes crónicos tratados con CMI, alrededor del 80% tenían aproximadamente $\geq 60\%$ del total del tejido, y solo el 5% tenían $\leq 20\%$ del total.

En el último control realizado, las puntuaciones correspondientes al dolor y los cambios en el nivel de dolor desde el preoperatorio eran similares en los grupos de CMI y en los controles. Estos hallazgos se observaron en ambos brazos del estudio. Las cotaciones de Lysholm fueron también similares entre los grupos CMI y control tanto en pacientes agudos como crónicos. Por último, los cuestionarios de autovaloración no difirieron en ninguno de los brazos del estudio independientemente del tratamiento recibido.

Sobre la base del índice de Tegner, los pacientes crónicos tratados con CMI ganaron significativamente más de su actividad perdida que los controles, pudiendo así retornar más aproximadamente a los niveles de actividad pre-lesional. Por ejemplo, los pacientes del CMI ganaron de media un 42% de su nivel de actividad perdida, mientras que los controles sólo recuperaron un 29% de la suya ($p = 0,02$). En el mismo periodo de tiempo, los pacientes agudos, que no habían tenido cirugía previa de su menisco, ya fueran tratados mediante meniscectomía o CMI, ganaron de media un 40-42% de su nivel de actividad perdida. Así, el nuevo tejido generado por el CMI permitió a estos pacientes crónicos, multioperados, conseguir un retorno a la actividad comparable al de los pacientes agudos que habían perdido mucho menos tejido meniscal; además, los pacientes agudos tuvieron menos cambios degenerativos en la rodilla comparados con los crónicos en el momento de la cirugía objeto del estudio.

La encuesta de autosatisfacción reveló que el 66% de los pacientes crónicos tratados con CMI estaban muy satisfechos con el resultado obtenido, mientras que sólo un 49% de los pacientes control se mostraban satisfechos ($p = 0,085$). Aunque sin alcanzar el nivel de significación para este tamaño muestral, se objetivó una tendencia estadística ($p < 0,10$) hacia un mayor grado de satisfacción en los pacientes tratados con el CMI comparados con sus controles. Una muestra más grande podría haber demostrado una mayor satisfacción en el grupo de crónicos con CMI. Para el grupo de agudos tratados con CMI y sus controles, los niveles de satisfacción fueron del 82% y 75%, respectivamente. Esta diferencia, aunque clara, tampoco alcanzó el nivel de significación estadística.

También se examinaron desde el punto de vista estadístico las interacciones entre dolor, función (Lysholm), actividad (Tegner) y la satisfacción del paciente para determinar la interrelación entre estas diferentes variables. Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la satisfacción del paciente y las siguientes variables: dolor con las actividades de la vida diaria (AVD) ($r = -0,58$, $p < 0,0001$); dolor con el mayor nivel de actividad ($r = -0,28$, $p = 0,034$); Lysholm ($r = 0,56$, $p < 0,0001$); y Tegner ($r = 0,25$, $p = 0,016$). Estas correlaciones fueron consistentemente *born out*, ya que hallazgos similares se encontraron en los pacientes agudos tratados con CMI y también en controles agudos y crónicos.

De igual manera, para pacientes crónicos con CMI, las cotaciones de Lysholm se correlacionaron significativamente con el Tegner ($r = 0,48$, $p < 0,0001$); con el dolor en AVD ($r = -0,76$, $p < 0,0001$); con dolor al mayor nivel de actividad ($r = -0,70$, $p < 0,0001$); y con la satisfacción del paciente tal como se ha indicado previamente.

En los pacientes crónicos con CMI, el dolor con AVD y dolor al mayor nivel de actividad ADL se correlacionaron significativamente con la cotación de Tegner ($r = -0,41$, $p = 0,0002$ y $r = -0,38$, $p = 0,0008$, respectivamente); y con la satisfacción del paciente y cotación de Lysholm. Estas correlaciones se condujeron de forma similar en todos los grupos estudiados.

Atendiendo a los informes de anatomía patológica, se puede concluir que el CMI parece aportar un andamiaje adecuado para conducir un proceso predecible de producción de matriz fibrocondrocítica de tipo meniscal por parte del huésped y

que el implante es integrado en este tejido a medida que se asimila y reabsorbe. La incorporación y cicatrización en el tejido del huésped han sido reiteradamente demostradas en este trabajo. De las biopsias examinadas, se puede concluir que, excepto en raros (< 5%) y probablemente insignificantes casos de sinovitis inflamatoria e inflamación del implante, el CMI no pudo ser asociado con ninguna reacción adversa significativa durante los 12 meses post-implantación.

DISCUSIÓN

Los objetivos del reemplazo y regeneración meniscal son: 1) reducir el dolor experimentado por muchos pacientes tras la resección meniscal; 2) prevenir los cambios degenerativos en el cartílago hialino y en el hueso subcondral; 3) evitar o reducir el riesgo de artrosis; 4) restaurar las propiedades mecánicas óptimas para la articulación; 5) devolver al paciente al nivel de actividad previo, perdido a raíz de la meniscectomía, y; 6) evitar o al menos minimizar la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales. Si estos objetivos se cumplen, la rodilla puede funcionar más normalmente y el paciente puede volver al deseado nivel de actividad con una razonable expectativa de longevidad articular y una reducción de la necesidad de ulteriores cirugías. El menisco reemplazado o el tejido de sustitución estimulado a crecer tras la pérdida del tejido original no tiene forzosamente que reproducir al menisco original con exactitud. Este neotejido debe, sin embargo, funcionar de forma similar al tejido meniscal original para permitir al paciente recuperar el nivel de actividad al que aspira.

El estudio demuestra de forma concluyente que el CMI apoya el crecimiento de nuevo tejido con el tiempo. Las células parecen ser guiadas por el CMI y un neotejido se forma a medida que el implante se reabsorbe. El CMI ha demostrado mantenerse estable en la articulación mientras que esta neoformación sucede. La reabsorción del CMI se inicia pronto y alcanza el 75 a 90% de la totalidad a los 12 meses, de acuerdo con las observaciones de las biopsias y artroscopias de revisión. Este nuevo tejido formado permanece estable y clínicamente replica la función del menisco, tal y como de-

muestran los resultados clínicos, especialmente si se atiende a varios de los aspectos e interacciones de la escala de actividad de Tegner. El CMI y el neotejido formado parecen ser seguros y biocompatibles, y no se ha observado que induzcan respuestas inmunes sistémicas. Además, tampoco se le puede atribuir directamente efecto adverso alguno. Basándose en las observaciones realizadas en artroscopias de revisión, se puede afirmar que el neotejido generado por el CMI parece un menisco. Este tejido es macroscópicamente blando y flexible a la palpación como el menisco normal y no adopta las características de dureza y rigidez observadas en ocasiones en los aloinjertos. Tal como se ha mencionado previamente, el neomenisco es estable y mantiene la forma del menisco original sin retracción significativa. El neomenisco generado por el CMI se integra bien en el reborde meniscal del huésped y no se han observado crecimientos exuberantes. Por último, el CMI puede tener un efecto condroprotector y no se han observado ni publicado lesiones condrales causadas por él o por el tejido que genera.

CONCLUSIÓN

La conclusión lógica que puede extraerse de los datos de *US MCT* es que la pérdida irreparable de tejido meniscal debería ser reemplazada antes de que las superficies cartilaginosas empezaran a degenerar. La pérdida de tejido meniscal debería ser reemplazada para permitir que la rodilla restaurara su movilidad normal y que la función del paciente pudiera retornar al mayor nivel de actividad con menos dolor y/o síntomas mecánicos.

El CMI conduce el crecimiento de nuevo tejido, de forma que contribuye a restaurar el tejido meniscal normal. Este neotejido generado por el implante es estable y biomecánicamente competente. Los pacientes que han recibido un CMI comparados con su estatus preoperatorio mejoran el dolor, función y nivel de actividad y además están más satisfechos que sus controles meniscectomizados. Por tanto, el CMI es útil para ser usado en la reconstrucción del tejido meniscal irreparable o definitivamente perdido y mejorar la calidad de vida de los receptores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Vunjak-Novakovic G, Goldstein SA. Biomechanical principles of cartilage and bone tissue engineering. En: Mow VC, Huijskes R, eds. Basic Orthopaedic Biomechanics and Mechano-Biology. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins 2005: 343-407.
- 2 Li S-T. Biologic biomaterials: Tissue-derived biomaterials (collagen). En: Bronzino J, ed. The Biomedical Engineering Handbook. Boca Raton, FL: CRC Press 1995: 627-47.
- 3 Li S-T, Yuen D, Li PC, Rodkey WG, Stone KR. Collagen as a biomaterial: An application in knee meniscal fibrocartilage regeneration. Materials Research Society Symposium Proceedings 1994; 331: 25-32.
- 4 Li S-T, Rodkey WG, Yuen D, Hansen P, Steadman JR. Type I collagen-based template for meniscus regeneration. En: Lewandrowski K-U, Wise DL, Trantolo DJ, Gresser JD, Yaszemski MJ, Altobelli DE, eds. Tissue Engineering and Biodegradable Equivalents. Scientific and Clinical Applications. New York: Marcel Dekker, Inc 2002: 237-66.
- 5 Arnoczky SP. Building a meniscus. Biologic considerations. Clin Orthop 1999; 367: S244-S253.
- 6 Stone KR, Rodkey WG, Webber RJ, McKinney LA, Steadman JR. Future directions: collagen-based prosthesis for meniscal regeneration. Clin Orthop 1990; 252: 129-35.
- 7 Rodkey WG, Stone KR, Steadman JR. Prosthetic meniscal replacement. En: Finerman GAM, Noyes FR, eds. Biology and Biomechanics of the Traumatized Synovial Joint: The Knee as a Model. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons 1992: 222-31.
- 8 Stone KR, Rodkey WG, Webber RJ, McKinney LA, Steadman JR. Development of a prosthetic meniscal replacement. En: Mow VC, Arnoczky SP, Jackson DJ, eds. Knee meniscus: basic and clinical foundation. New York: Raven Press, 1992; 165-73.
- 9 Stone KR, Rodkey WG, Webber RJ, McKinney LA, Steadman JR. Meniscal regeneration with copolymeric collagen scaffolds: in vitro and in vivo studies evaluated clinically, histologically, biochemically. Am J Sports Med 1992; 20: 104-11.
- 10 Stone KR, Steadman JR, Rodkey WG, Li S-T. Regeneration of meniscal cartilage with use of a collagen scaffold: Analysis of preliminary data. J Bone Joint Surg 1997; 79A: 1770-7.
- 11 Rodkey WG, Steadman JR, Li S-T. A clinical study of collagen meniscus implants to restore the injured meniscus. Clin Orthop 1999; 367S: S281-S292.
- 12 Steadman JR, Rodkey WG. Tissue-engineered collagen meniscus implants: 5 to 6-year feasibility study results. Arthroscopy 2005; 21: 515-25.