

## Tratamiento comparado de las lesiones del manguito rotador mediante el uso de células madre mesenquimales en combinación con membranas de colágeno tipo I

Rotator cuff injury comparative treatment between isolated mesenchymal stem cells or combined with collagen I membranes

Tornero-Esteban P<sup>1</sup>, Hoyas JA<sup>1</sup>, Villafuertes E<sup>1</sup>, Rodríguez-Bobada C<sup>2</sup>, Guinea-Tortuero GV<sup>3</sup>, Lópiz Y<sup>4</sup>, Fernández-Gutiérrez B<sup>1</sup>, Marco F<sup>4</sup>

<sup>1</sup> UGC de Reumatología. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). <sup>2</sup> Departamento de Medicina y Cirugía Experimentales, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>3</sup> Departamento de Ciencia de Materiales. Universidad Politécnica de Madrid. ETSI Caminos, Canales y Puertos. Madrid. <sup>4</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

### Resumen

**Objetivo:** Estudiar, en rata, la rotura completa del tendón del m. supraespinoso (SE) y su reparación mediante una membrana de colágeno tipo I con células mesenquimales pluripotenciales (MSCs).

**Material y método:** Seccionamos unilateralmente el tendón SE, en ratas Sprague-Dawley de nueve meses de edad. Un mes después de la intervención, se realizó una segunda cirugía para reparar el tendón según tres grupos de tratamiento: cirugía convencional usando una sutura (n=30); con membrana de colágeno tipo I sin células (n=30) y con membrana de colágeno tipo I con 1x10<sup>6</sup> MSCs alogénicas (n=30; grupo MSC-Membrana). La reparación se evaluó al mes (n=30), a los dos meses (n=30) y a los nueve meses (n=30) mediante criterios biomecánicos e histológicos.

**Resultados:** Las matrices de colágeno con MSC en los defectos creados mejoraron la resistencia y la rigidez del tendón SE a los tres meses comparado con las otras dos cirugías reparadoras. Ningún tratamiento logró un patrón histológicamente organizado.

**Conclusión:** El tratamiento con MSC es seguro en los desgarros del manguito rotador.

**Palabras clave:**

Manguito rotador, hombro, MSC, membrana colágeno.

### Abstract

**Objective:** To study, in a rat model, the supraspinatus tendon (SE) rupture with isolated MSCs or combined with collagen membranes

**Material and method:** A chronic rotator cuff tear injury model was developed by unilaterally detaching the SE tendon of aged Sprague-Dawley rats (9 months). One month post-injury, a second surgery was then performed to repair the tears by: 1. single suture (n=30), 2. suture and type I collagen membranes (n=30) and 3. suture and type I collagen membranes with 1x10<sup>6</sup> allogeneic MSCs; (n=30). Lesion restoration was evaluated at one month (n=30), two months (n=30) and three months (n=30) post-injury by biomechanical, histological and immunohistological criterias.

**Results:** All experimental conditions were well tolerated and no adverse effects were observed. Implantation of collagen type I membrane with MSCs into surgically created tendon defects improved strength and stiffness of SE tendon three months after treatment compared with the other two repair surgeries. No treatment achieved a histological organized pattern.

**Conclusion:** The therapeutic use of allogeneic MSCs in collagen type I membrane in the rotator cuff tears seems to be the most promising treatment in our experimental model.

**Key words:**

Shoulder, rotator cuff, MSC, collagen scaffold.

### Correspondencia

P Tornero-Esteban  
UGC de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos.  
Profesor Martín Lagos s/n. 28040 Madrid, España.  
Email: mptornero@gmail.com

## Introducción

El manguito de los rotadores está formado por un grupo de músculos y tendones que estabilizan la articulación gleno-humeral, permitiendo los movimientos de abducción del hombro. Aunque los desgarros del manguito rotador pueden ocurrir debido a una lesión traumática, la mayoría de ellos se producen por la degeneración gradual del tendón, lo que explica que sea más frecuente y crónica en ancianos. Tanto de forma parcial como total, estos desgarros son la causa más común de dolor y discapacidad de la articulación del hombro.

Los procedimientos quirúrgicos que se utilizan para tratar este tipo de lesiones incluyen el uso de la sutura [1-3] para insertar el tendón desgarrado en el hueso. Sin embargo, la eficacia de esta técnica no es plenamente satisfactoria, debido a la elevada frecuencia de rerroturas [5]. Del conjunto de los tendones que conforman el manguito rotador, el tendón supraespinoso (SE) es el más afectado debido a la debilidad de sus fibras de colágeno en la zona de inserción. Este fracaso clínico en lesiones degenerativas se ha asociado a distintos factores preoperatorios como la edad [6], la reducción de la distancia acromio-humeral [7], el tamaño del desgarró [8], la atrofia y degeneración grasa muscular [9], la retracción del tendón [6][10] u otros factores quirúrgicos, como son la elevada tensión a la que se somete el tendón una vez reinsertado [10-13]. Conjuntamente, estos factores influyen en la curación y remodelación final que determina en última instancia el resultado clínico. Entre las personas de edad más avanzada que presentan una rotura total del tendón SE, tanto la capacidad de curación natural como la resistencia a las fuerzas mecánicas están reducidas y, por tanto, afectan a la reparación natural del tendón durante la cicatrización postoperatoria.

En este contexto clínico, es necesario adoptar nuevos enfoques que mejoren el proceso de curación que se asimile a un tipo de curación más natural, especialmente en la zona de inserción. Con esta finalidad, se han investigado diferentes alternativas terapéuticas en el campo de la regeneración del tendón, la inyección local de MSC [14], el uso de factores de crecimiento [15][16] o la ingeniería de tejidos mediante el uso de membranas biológicas bioactivas [17][18], aunque ninguna de las propuestas ha conseguido la reparación completa del mismo.

A pesar de que la investigación experimental en este campo es intensa, la mayor parte de los resultados obtenidos proviene de la experimentación con animales jóvenes, en los que las lesiones traumáticas son de tipo agudo, que no afectan ni a la calidad del músculo ni a la calidad del tendón, como ocurre, sin embargo, en las lesiones de tipo crónico, presentando de este modo un mejor resultado clínico. En el presente estudio

se utilizan distintas estrategias reparadoras en un modelo animal en rata de lesión crónica con rotura completa del tendón SE. El objetivo es realizar una comparación de las características biomecánicas e histológicas del tendón SE suturado mediante tres estrategias reparadoras diferentes. El estudio aporta una comparativa clara entre distintos tipos de estrategias reparadoras quirúrgicas, dado que la mayoría de los estudios *in vivo* se basan en la comparativa entre lesiones tratadas con el andamiaje correspondiente y lesiones no tratadas, no aportando una evidencia real del alcance de las ventajas que aporta la técnica empleada en cada estudio.

## Material y métodos

Se emplearon 90 ratas Sprague-Dawley envejecidas (nueve meses) a las que se les realizó un defecto en el tendón SE del hombro izquierdo (sección-desinserción) y reparación, al mes, en un segundo tiempo quirúrgico. El animal elegido para desarrollar el modelo fue la rata por presentar similitudes anatómicas con el humano.

Los animales se agruparon de la siguiente forma:

Grupo 1. Procedimiento quirúrgico utilizando sutura. Se realizó la inserción del tendón SE mediante túnel transóseo humeral con un hilo de sutura prolene 6.0 simulando la cirugía convencional.

Grupo 2. Procedimiento quirúrgico empleando una matriz de colágeno tipo I, autorizada para uso humano, que une el tejido tendinoso a la cabeza humeral mediante puntos de suturas.

Grupo 3. Procedimiento quirúrgico empleando la misma matriz con células mesenquimales pluripotenciales (MSC) obtenidas previamente de ratas de la misma edad (alógenas) y que fueron expandidas hasta  $1 \times 10^6$  y embebidas en la matriz de colágeno tipo I.

Las MSC se obtuvieron del canal femoral de ratas de nueve meses de edad. Para ello se extrajo el fémur y en condiciones de esterilidad se aisló la médula ósea. Las células se cultivaron bajo condiciones estándares en placas de 100-mm, seleccionándolas por su adhesión al plástico hasta llegar a confluencia. Una vez confluentes, las células se contaron, se analizó su viabilidad mediante el método de exclusión Azul Trypan y se prepararon las alícuotas resuspendiendo  $1 \times 10^6$  células en 200  $\mu$ l de suero salino. La membrana se rehidrató en condiciones estériles y se cortaron piezas de 3 mm de membrana de colágeno tipo I en condiciones estériles. Se depositaron  $1 \times 10^6$  células en la membrana durante cinco minutos, antes del evento quirúrgico.

La reparación del tendón SE, según los distintos grupos de tratamiento, se evaluó en las piezas obtenidas (húmero-escápula) al mes (n=30), a los dos meses (n=30) y a los tres meses

**Tabla 1.** Comportamiento biomecánico del tendón SE para cada una de las tres estrategias reparadoras, evaluadas a uno, dos y tres meses

	Mes	Sutura mediana [percentil 25%— 75%]	Membrana mediana [percentil 25%— 75%]	MSC— Membrana mediana [percentil 25%— 75%]
Carga a fallo (N)	1	32,7 [29,61—42,20]	22,15 [10,68—37,41]	26,95 [20,08—31,60] <sup>b</sup>
	2	30,4 [19,03—39,91]	30,09 [19,15—48,54]	28,80 [19,15—36,10]
	3	28,3 [7,00—32,20]	28,64 [25,60—38,65]	43,95 [32,95—46,35] <sup>a,d</sup>
Rigidez (N/mm)	1	4,80 [3,97—5,70]	2,80 [1,97—3,97]	2,40 [1,75—3,42]
	2	3,45 [1,97—3,65] <sup>c</sup>	4,00 [3,40—7,75]	2,50 [1,80—4,00]
	3	2,80 [1,50—3,60] <sup>a</sup>	3,90 [1,65—4,97]	4,40 [3,95—5,00] <sup>b</sup>
Deformación (mm)	1	7,73 [5,24—9,52]	5,70 [4,17—8,67]	8,18 [3,05—15,03]
	2	10,53 [7,75—11,96]	8,78 [6,35—11,64]	7,03 [4,19—12,09]
	3	7,86 [4,67—11,50]	4,10 [2,70—9,15]	7,81 [4,70—11,16]

(a) Diferencias significativas en el mismo grupo de reparación a 1-3 meses, (b) Diferencias significativas entre el grupo Sutura vs MSC-membrana, (c) Diferencias significativas en el mismo grupo de reparación a 1-2 meses, (d) Diferencias significativas entre el grupo Membrana vs MSC-Membrana a 1-3 meses)  $p < 0,01$ .

(n=30) de producida la lesión, por criterios biomecánicas e histológicos. Para cada alternativa quirúrgica se emplearon 15 piezas para realizar el análisis biomecánico y otras 15 para el estudio histológico.

#### Evaluación biomecánica

El ensayo biomecánico consistió en un sistema de tracción hasta fallo utilizando una máquina de ensayos universal (Instron®). Los especímenes, húmero-escápula, se colocaron en la mordaza de manera que la dirección de aplicación de la carga coincidiese en paralelo al eje longitudinal del tendón SE, para simular su posición anatómica. Tras el correcto posicionado, y antes de proceder al ensayo estático de tracción, se sometió al conjunto a una precarga, que después se revirtió (descarga) hasta llegar al punto inicial de nuevo. Posteriormente, los especímenes se cargaron a 10 N hasta llegar al punto de fallo.

Durante la realización del test la velocidad ascendió a 1,8 mm/min. En el transcurso de cada uno de los ensayos el espécimen se hidrató manualmente, cada minuto, con una jeringa con solución salina. Cada 10 milisegundos, a través de un *software* específico, se registraron los datos de fuerza (N) y de desplazamiento (deformación) hasta el punto de rotura (mm). El fallo o carga máxima se definió como el valor máximo de carga necesario para producir la rotura del tendón SE de forma permanente. El parámetro rigidez se definió como la pendiente de la carga máxima dividida por el desplazamiento del tendón en el punto de rotura.

#### Evaluación histológica

El análisis histológico se realizó a los dos y tres meses tras ser efectuada la reparación para cada una de las estrategias quirúrgicas. Las piezas extraídas (húmero-escápula) se fijaron en paraformaldehído al 4% y tras descalcificación en 14% de EDTA se embebieron en parafina. Posteriormente se realizaron cortes de 4  $\mu$ m, y se tiñeron con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson. El examen histológico evaluó los siguientes parámetros: orientación de las fibras de colágeno, número de vasos y elementos celulares. Se estableció una escala entre los valores 0 (índice de normalidad) y 3 (índice de mayor cambio) (Tabla 2). Cada pieza se analizó por dos patólogos independientes y el resultado es una combinación de ambos valores, dando lugar a uno solo para cada categoría y grupo.

#### Análisis estadístico

Se calculó la mediana con el rango intercuartílico (IQR) para cada análisis. Para realizar las comparaciones estadísticas se empleó el test no-paramétrico Mann-Whitney U. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron significativos. El análisis estadístico se realizó utilizando el *software* GraphPad Prism 5.01.

#### Resultados

En los animales reparados por tratamiento quirúrgico con sutura, la carga máxima y la rigidez disminuyeron con el tiempo de reparación. La disminución en los parámetros biomecánicos con el tiempo de evolución alcanzó diferencias significativas para la rigidez ( $p < 0,05$ ). Por el contrario, en los

**Tabla 2. Escala de valoración histológica**

GRADO DE ORGANIZACIÓN DE LAS FIBRAS	
0	Fibras de colágeno paralelas, vasos paralelos a las fibras, buena tinción
1	Tinción más transparente, estructura más difusa
2	Ondulaciones regulares
3	Patrón irregular de fibras, metacromasia
GRADO DE VASCULARIDAD	
0	Arterias paralelas a las fibras de colágeno
1	Patrón hipervascular irregular
2	Vasos gruesos en tejido hiper celular
3	Vasos de apariencia nodular o perpendiculares a las fibras
GRADO DE CELULARIDAD	
0	Hilera de células con núcleo delgado
1	Hilera de células con núcleo redondeado
2	Incremento de la celularidad
3	Áreas focales con celularidad reducida

animales reparados con la membrana de colágeno, con o sin MSC, la carga máxima y la rigidez aumentaron con el tiempo de reparación. En el caso de reparación mediante MSC-membrana la resistencia mecánica alcanzada a tres meses de tratamiento fue significativamente superior ( $p=0,04$ ) que la membrana sin células. No se observaron diferencias en cuanto a la deformación.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3. Los animales tratados con sutura presentaban un tejido de reparación fibroso con alto grado de desorganización fibrilar que

se mantuvo con el tiempo. En cuanto a la celularidad, se observaron dos morfologías celulares: células con núcleo delgado, similar a las células residentes de tendón, y células con núcleo redondeado que expresan activamente matriz extracelular. La vascularidad mostró valores altos que se mantuvieron en el tiempo.

Los tendones reparados solo con la membrana mostraron inicialmente un incremento en todos los parámetros histológicos, que disminuían en el tiempo, alcanzando casi valores normales a los tres meses. Con respecto a los tendones reparados con membrana y MSC no se observó mejoría en el patrón de organización de las fibras, ni siquiera a tres meses de ser producida la reparación. El aspecto morfológico de las células reveló un mayor número de células con núcleo redondeado en comparación con las células con núcleo delgado.

A lo largo del estudio no existieron evidencias de osificación heterotópica, ni de presencia de células gigantes, ni ningún tipo de reacción corporal adversa a la membrana o a las MSC.

## Discusión

El objetivo del presente estudio fue reparar la rotura completa del tendón SE asociada a lesión crónica en un modelo animal, en rata, mediante diferentes estrategias quirúrgicas. Para reproducir, en la medida de lo posible, las condiciones observadas en los pacientes afectados por este tipo de lesiones, en el desarrollo del modelo de lesión-reparación animal se tuvieron en cuenta aspectos clave como la edad (lesión asociada al envejecimiento) y la situación clínica (lesión crónica).

El modelo animal de lesión crónica del manguito rotador es similar al propuesto por Gimbel *et al.* en 2004 [12]. En este modelo, a diferencia de otros, los animales empleados eran

**Tabla 3. Valoración histológica de la reparación del tendón SE en un modelo de rata evaluadas a uno, dos y tres meses**

	Mes	Sutura mediana [percentil 25%— 75%]	Membrana mediana [percentil 25%— 75%]	MSC— Membrana mediana [percentil 25%— 75%]
Vascularidad	1	1,00 [0,75—1,25]	2,00 [2,00—2,75]	1,50 [1,00—2,25]
	2	1,00 [0,00—1,25]	1,00 [0,25—1,75]	1,00 [1,00—2,00]
	3	1,00 [0,75—1,25]	0,50 [0,00—1,00]	1,00 [0,00—1,25]
Orientación de las fibras	1	2,50 [2,00—3,00]	3,00 [2,25—3,00]	2,00 [1,75—3,00]
	2	2,00 [2,00—2,25]	2,00 [1,25—3,00]	3,00 [2,00—3,00]
	3	2,00 [0,75—3,00]	1,50 [1,00—3,00]	3,00 [3,00—3,00]
Celularidad	1	1,50 [0,75—2,25]	2,00 [2,00—2,00]	2,00 [0,75—2,00]
	2	1,50 [0,75—2,00]	2,00 [1,00—2,00]	2,00 [2,00—2,00]
	3	1,50 [0,75—2,00]	0,50 [0,00—1,75]	2,00 [2,00—2,00]

viejos, lo que implica peor calidad del tejido tendinoso y de los tejidos circundantes, reproduciendo mejor algunas de las características de lesiones crónicas del manguito rotador asociadas a la edad.

En este modelo se estudió el comportamiento mecánico y las características histológicas del tendón SE tras rotura de espesor completo a distintos tiempos de evolución. Los análisis histológicos mostraron que el tendón SE aparecía retraído, fibrótico y con degeneración de los bordes tendinosos, observándose a su vez, un «espacio» localizado entre el final del tendón y la zona de inserción al hueso. El ensayo biomecánico mostró una pérdida de la fortaleza y rigidez del tendón SE en comparación con los tendones sanos. Estos resultados indicaban que nuestro modelo reproducía las características observadas en pacientes afectados por lesiones en el tendón SE del manguito rotador y que, por lo tanto, podía servir como modelo para comparar distintas estrategias terapéuticas.

Para la realización de este estudio utilizamos el modelo de lesión crónica desarrollado previamente para comparar distintas estrategias quirúrgicas. Los resultados revelaron diferencias en cuanto al comportamiento biomecánico e histológico del tendón SE según el tipo de reparación empleada. En los animales reparados con sutura se detectó una pérdida de las propiedades biomecánicas con el tiempo de evolución. Esta pérdida, provocada en parte por la excesiva tensión que soporta la sutura, podría reproducir la elevada tasa de re-roturas observadas en la práctica clínica en este tipo de lesiones. Sin embargo, en los animales reparados con MSC-membrana, el comportamiento biomecánico del tendón SE mejoró con el tiempo de evolución, registrándose a tres meses de la reparación unos valores de fortaleza y rigidez significativamente superiores a los de la reparación utilizando exclusivamente membrana o sutura.

No obstante, la mejoría observada en el comportamiento biomecánico del tendón SE a los tres meses de reparación con MSC-membrana no se tradujo en una mejoría en la calidad del tejido tendinoso. Por el contrario, a los tres meses de producir la reparación, las fibras de colágeno no presentaban la organización alineada característica de un tendón sano, sino que el tejido reparado presentaba un patrón de fibras desorganizado y con elevada celularidad. Adicionalmente, la presencia de una elevada formación de vasos y la existencia de un elevado número de células con núcleo redondeado podría indicar que el proceso de remodelación se está llevando a cabo aún a los tres meses de evolución, por lo que se deberían realizar estudios futuros en los que se analizara la calidad del tejido tendinoso a tiempos más largos.

Los resultados del presente estudio sugieren que el proceso de regeneración del tendón SE mediante MSC es un proceso

de lenta evolución, y podría explicarse en parte por el modelo animal de reparación utilizado en este estudio. En primer lugar, para reproducir las características de la reparación de lesiones crónicas de manguito rotador en humanos, en nuestro modelo animal la reparación se realizó un mes después de provocar la lesión, y aunque todavía no se han podido esclarecer las razones, se sabe que estas condiciones son peores para la reparación que en los casos de la lesión aguda en las que la reparación se realiza en el momento de ser producida la lesión. Además, las MSC se aislaron de animales envejecidos, que poseen una capacidad mermada en la reparación natural de los tejidos.

Aunque la función de las MSC en la reparación del tendón no es totalmente conocida, se sabe que las MSC tienen capacidad para diferenciarse a tenocitos y también poseen la capacidad de secretar factores de crecimiento [19] o de producir efectos antiinflamatorios [20] en el sitio de la lesión, lo que podría proporcionar un ambiente más favorable para la reparación y, finalmente, para la regeneración del tejido dañado [21]. Teniendo en cuenta la edad de las ratas utilizadas en el presente estudio, la tasa de diferenciación de las MSC podría ser menor o incluso la liberación de los factores de crecimiento podría verse alterada en comparación con MSC aisladas de animales de menor edad.

Por lo tanto, pensamos que conviene estudiar el efecto de la MSC en periodos de evolución más largos y teniendo en cuenta la edad del donante, especialmente en el caso de animales de edad avanzada.

En un modelo de lesión del manguito rotador realizado en animales jóvenes, Gulotta *et al.* [22] no observaron diferencias en la resistencia del tendón o en el alineamiento de las fibras de colágeno en animales tratados con MSC en comparación con animales tratados solo con el vehículo a un mes de la reparación, pero nunca examinaron un periodo más largo. Por otro lado, Nourissat *et al.* [14] constataron que en un modelo animal de tendón de Aquiles, mostró mejoría de las propiedades, biomecánicas y morfológicas 45 días después de la inyección de MSC en comparación con la cirugía convencional. Ambos estudios muestran cómo el tiempo de análisis influye en el comportamiento biomecánico o histológico, más aún si tenemos en cuenta nuestro modelo animal realizado en ratas envejecidas, en las que la reparación no se realizó en el mismo tiempo que la lesión como ocurre en estos dos estudios.

Nuestros hallazgos demuestran que el tratamiento con MSC es un tratamiento seguro, en el que no ocurre formación de hueso ectópico. Además, propone que el uso terapéutico de MSC en una membrana de colágeno tipo I en la reparación del tendón SE lesionado constituye un tratamiento prometedor. No obstante, debido a la pobre organización de las

fibras de colágeno, se necesitan realizar otros estudios en los que se optimicen aspectos como la edad del donante, la dosis de MSC, el tiempo de evaluación para la efectividad del tratamiento y el uso de diferentes tipos de matrices. ■

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bishop J, Klepps S, Lo IK, Bird J, Gladstone JN, Flatow EL. Cuff integrity after arthroscopic versus open rotator cuff repair: A prospective study. *J Shoulder Elbow Surg* 2006; 15:290-9
2. Cho NS, Yi JW, Lee BG, Rhee YG. Retear patterns after arthroscopic rotator cuff repair: Single-row versus suture bridge technique. *Am J Sports Med* 2010; 38:664-71.
3. Koh KH, Ahn JH, Kim SM, Yoo JC. Treatment of biceps tendon lesions in the setting of rotator cuff tears: Prospective cohort study of tenotomy versus tenodesis. *Am J Sports Med* 2010; 38:1584-90.
4. Toussaint B, Schnaser E, Bosley J, Lefebvre Y, Gobezie R. Early structural and functional outcomes for arthroscopic double-row transosseous-equivalent rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 2011; 39:1217-25.
5. Galatz LM, Griggs S, Cameron BD, Iannotti JP. Prospective longitudinal analysis of postoperative shoulder function: A ten-year follow-up study of full-thickness rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg (Am)* 2001; 83-A:1052-6.
6. Bjornsson HC, Norlin R, Johansson K, Adolfsson LE. The influence of age, delay of repair, and tendon involvement in acute rotator cuff tears: Structural and clinical outcomes after repair of 42 shoulders. *Acta Orthop* 2011; 82:187-92
7. Saupé N, Pfirrmann CW, Schmid MR, Jost B, Werner CM, Zanetti M. Association between rotator cuff abnormalities and reduced acromiohumeral distance. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:376-82.
8. Cofield RH, Parvizi J, Hoffmeyer PJ, Lanzer WL, Ilstrup DM, Rowland CM (2001). Surgical repair of chronic rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg (Am)* 83-A:71-7.
9. Williams GR, Jr., Rockwood CA, Jr., Bigliani LU, Iannotti JP, Stanwood W. Rotator cuff tears: why do we repair them? *J Bone Joint Surg (Am)* 2004; 86-A:2764-76.
10. Cofield RH, Parvizi J, Hoffmeyer PJ, Lanzer WL, Ilstrup DM, Rowland CM. Surgical repair of chronic rotator cuff tears. A prospective long-term study. *J Bone Joint Surg (Am)* 2001; 83-A:71-7.
11. Bartolozzi A, Andreychik D, Ahmad S. Determinants of outcome in the treatment of rotator cuff disease. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 308:90-7
12. Gimbel JA, Van Kleunen JP, Lake SP, Williams GR, Soslowsky LJ. The role of repair tension on tendon to bone healing in an animal model of chronic rotator cuff tears. *J Biomechanics* 2007; 40:561-8.
13. Hersche O, Gerber C. Passive tension in the supraspinatus musculotendinous unit after long-standing rupture of its tendon: A preliminary report. *J Shoulder Elbow Surg* 1998; 7:393-6.
14. Nourissat G, Diop A, Maurel N, Salvat C, Dumont S, Pigenet A, *et al.* Mesenchymal stem cell therapy regenerates the native bone-tendon junction after surgical repair in a degenerative rat model. *PLoS One* 2010; 5:1-4.
15. Ide J, Kikukawa K, Hirose J, Iyama K, Sakamoto H, Mizuta H. The effect of a local application of fibroblast growth factor-2 on tendon-to-bone remodeling in rats with acute injury and repair of the supraspinatus tendon. *J Shoulder Elbow Surg* 2009; 18:391-8.
16. Manning CN, Kim HM, Sakiyama-Elbert S, Galatz LM, Havelioglu N, Thomopoulos S. Sustained delivery of transforming growth factor beta three enhances tendon-to-bone healing in a rat model. *J Orthop Res* 2011; 29:1099-105.
17. DeJardin LM, Arnoczky SP, Ewers BJ, Haut RC, Clarke RB. Tissue-engineered rotator cuff tendon using porcine small intestine submucosa. Histologic and mechanical evaluation in dogs. *Am J Sports Med* 2001; 29:175-84.
18. Santoni BG, McGilvray KC, Lyons AS, Bansal M, Turner AS, MacGillivray JD, *et al.* Biomechanical analysis of an ovine rotator cuff repair via porous patch augmentation in a chronic rupture model. *Am J Sports Med* 2010; 38:679-86.
19. Caplan AI. Review: Mesenchymal stem cells: Cell-based reconstructive therapy in orthopedics. *Tissue Eng* 2005; 11:1198-211.
20. Barry FP, Murphy JM, English K, Mahon BP. Immunogenicity of adult mesenchymal stem cells: lessons from the fetal allograft. *Stem Cells Dev* 2005; 14:252-65.
21. Schnabel LV, Lynch ME, van der Meulen MC, Yeager AE, Kornatowski MA, Nixon AJ. Mesenchymal stem cells and insulin-like growth factor-I gene-enhanced mesenchymal stem cells improve structural aspects of healing in equine flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res* 2009; 27:1392-8
22. Gulotta LV, Kovacevic D, Ehteshami JR, Dagher E, Packer JD, Rodeo SA. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rotator cuff repair model. *Am J Sports Med* 2009; 37:2126-33.

### Conflicto de intereses

Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Ninguna entidad comercial ha pagado, ni pagará, a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.