

Tratamiento de lesiones osteocartilaginosas: Trasplante de aloinjertos osteocondrales

Edmundo Berumen Nafarrete, Manuel Paz García,* César Morales Trevizo,* Irene Leal-Berumen***

RESUMEN

Las lesiones del cartílago hialino son permanentes, ya que no pueden repararse por sí solas. Existen tres tipos de técnicas para su tratamiento: Paliativas, que en términos generales consisten en desbridación y lavado articular, pudiendo incluir sinovectomía; las reparativas, que consisten en hacer perforaciones al hueso subcondral, y las restitutivas, representadas prácticamente por la implantación de condrocitos cultivados y por los injertos osteocondrales. Esta última, por sus características, parece ser la más conveniente y si se agregan factores de crecimiento, los resultados pueden ser aún mejores. Estas técnicas están indicadas en pérdidas de cartílago medianas o grandes y de preferencia en pacientes jóvenes.

Palabras clave: Lesiones del cartílago hialino, condrocitos cultivados, injertos osteocondrales, factores de crecimiento.

SUMMARY

Hyaline cartilage injuries are permanent, since they can be repaired by themselves. There are three types of techniques for their treatment: Palliative procedures, that generally, consist in arthroscopy debridement of the joint, and it may include sinovectomy. Reparative techniques, which consist in a multiple subchondral drilling performance, and the Restitutive techniques, virtually represented by the implantation of cultivated chondrocytes and by the osteochondral grafts application. This last one seems to be the most convenient and if it is combined with growth factors the effect is even better. These techniques are indicated in medium or large size cartilage defects and it is preferable to do this procedure in young patients.

Key words: Hyaline cartilage injuries, cultivated chondrocytes, osteochondral graft, growth factors.

INTRODUCCIÓN

El cartílago articular es un tejido único, su matriz permite el movimiento entre las superficies articulares con el menor gradiente de fricción posible y soporta infinitud de ciclos a lo largo de toda la vida del individuo.¹ Una lesión de esta estructura que no afecta la integridad del hueso subcondral, no se reparará espontánea-

www.medigraphic.com

* Médico Ortopedista adscrito al Hospital Christus Muguerza del Parque. Chihuahua, Chih.

** Ph D. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua.

Dirección para correspondencia:

Dr. Edmundo Berumen Nafarrete. Hospital Christus Muguerza del Parque. Calle La Llave 1419
Cons. 8 Col. Sta. Rita, Chihuahua, Chih. México 31000.

Correo Electrónico: edmundo.berumen@gmail.com

mente y por ser asintomática puede propiciar la degeneración progresiva de la articulación hasta la artrosis severa, cuya única posibilidad de tratamiento sería una sustitución protésica.

Para evitar el avance de este proceso, se han desarrollado distintos tratamientos celulares con el propósito de formar un tejido de reparación con estructura, composición bioquímica y comportamiento funcional igual al del cartílago articular natural.²

En 1743, Hunter señaló que las lesiones cartilaginosas eran un problema, ya que una vez destruido el cartílago articular no era posible su reparación.³ James Paget, en 1850, confirmó que cualquier porción perdida del cartílago no se lograba restaurar.⁴ Sin embargo, en 1851 Redfer evocó el potencial de curación del cartílago articular al observar la perfecta unión del tejido fibroso por fuera de la textura de la superficie lesionada en esta estructura.⁵

ESTRUCTURA Y FISIOLOGÍA DEL CARTÍLAGO

El cartílago articular se caracteriza por ser avascular, sin inervación o riego linfático, por lo que tiene poca capacidad de reparación, ya que no existe una respuesta inflamatoria que permita la invasión de macrófagos ni la migración celular, a menos que haya un daño subcondral.⁶ Se encuentra constituido por una población celular dispersa (condrocitos) y una matriz extracelular producida por los condrocitos. Los componentes principales de ésta son los proteoglicanos, el colágeno y el agua (60 a 80%).¹

Los condrocitos son responsables del metabolismo intracartilaginoso, el cual responde a diferentes factores ambientales y estímulos externos. Ocupan de 1.5 a 4% del volumen intracelular. El cartílago se nutre del líquido sinovial y a diferencia de otros tejidos conectivos, éste no tiene contacto directo con otras células.¹

El colágeno es el principal soluto dentro de la articulación, presenta una estructura típica en forma de triple hélice y es el responsable directo de proporcionar las características tensiles y de resistencia dentro del cartílago articular. El colágeno principal en el cartílago es el tipo II, pero también se han identificado otros tipos, aunque en menor cantidad: los tipos V, VI, IX y XI.¹

El cartílago articular se encuentra dividido en cuatro zonas (*Figura 1*):

- La zona superficial es la más externa y constituye la superficie de deslizamiento de la articulación.
- La zona intermedia (transición) contiene fibras de colágeno con un diámetro mayor y organización menor que en la zona superficial.
- La zona profunda, con mayor concentración de proteoglicanos y menor concentración de agua.
- La última zona es la del cartílago calcificado, siendo la responsable de separar el cartílago hialino del hueso subcondral.

La organización del colágeno en las zonas intermedia y profunda contribuye a las propiedades de resistencia del tejido.¹

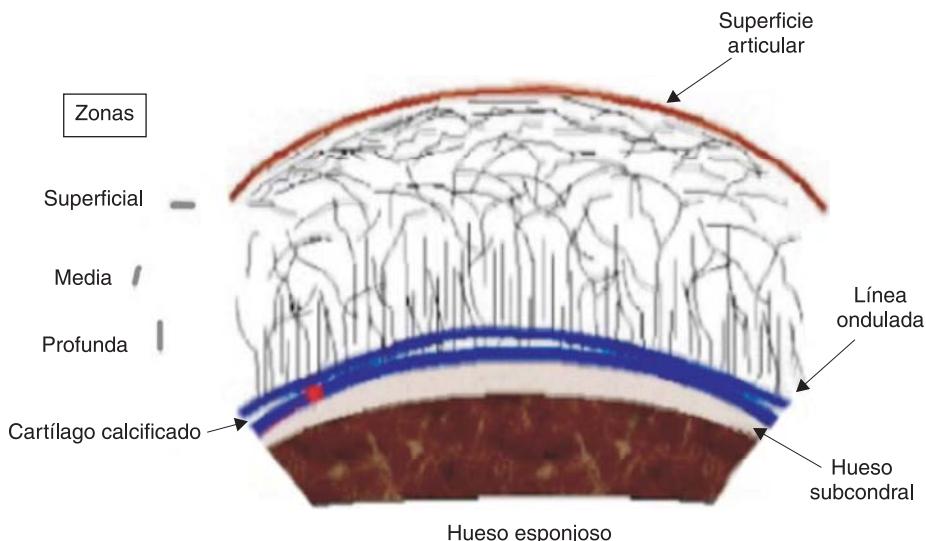


Figura 1. Zonas del cartílago articular.

RESPUESTA DEL CARTÍLAGO ARTICULAR A LAS LESIONES

Después de una lesión del cartílago articular, los condrocitos inician una respuesta reparadora con proliferación celular, lo que presenta un incremento de la síntesis de proteoglicanos. La reparación obtenida estimula el colágeno tipo I, que genera fibrocartílago y no el tipo II que propicia la producción de cartílago hialino, lo cual es importante mencionar porque el fibrocartílago no presenta las mismas características biomecánicas que el cartílago hialino y por lo tanto aumenta la fricción e induce un mayor desgaste.⁷ La pérdida del contenido de proteoglicanos y la disrupción de las capas superficiales de colágeno producen fibrilación y rupturas a través de la orientación de las fibrillas de colágeno en las capas profundas.⁸

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La elección del tratamiento depende de la evaluación que determinen las características de la lesión: diámetro, profundidad, localización y cronicidad. Otros factores que se deben considerar para decidir el tratamiento son: edad del paciente, obesidad, demanda física, expectativas del paciente y, por último, problemas agregados, como mala alineación, lesiones ligamentarias, lesiones meniscales, etcétera.⁹

Actualmente se cuenta con tres alternativas de tratamiento:^{9,10}

- Técnicas paliativas: Desbridamiento y lavado articular, incluyendo la utilización de láser o radiofrecuencia.
- Técnicas reparativas: Se incluyen procedimientos de estimulación osteocondral, artroplastia por abrasión y perforaciones de Pridie.

- Técnicas restitutivas: Procedimientos de sustitución osteocondral, como el implante de cultivo de condrocitos autólogos y la mosaicoplastia osteocondral con aloinjerto.

Técnicas paliativas. A la fecha es el tratamiento más utilizado para las lesiones condrales, aunque los resultados obtenidos dependen mucho de la complejidad de la lesión, la que se determina de acuerdo a la clasificación propuesta por Outerbridge que las estatifica en cuatro grados.¹¹

El lavado articular tiene como función arrastrar cuerpos libres interarticulares, mientras que el desbridamiento agrega la remoción mecánica de éstos, así como de cartílago degenerado, pudiendo realizar también sinovectomía. Este método terapéutico proporciona un 100% de éxito en el primer año postquirúrgico, aunque con el paso del tiempo sus resultados son más pobres.¹² Con el uso del láser o radiofrecuencia se ha logrado regularizar los bordes de las lesiones condrales con la finalidad de evitar su extensión.^{13,14}

El principal objetivo de este procedimiento es regularizar la superficie articular, con lo que se logra eliminar el dolor, disminuir la incapacidad funcional y prevenir cambios articulares degenerativos a largo plazo.

Técnicas reparativas. Las lesiones osteocondrales en las que existe penetración a hueso subcondral causan una respuesta inflamatoria reparativa que las rellena con fibrocartílago producido por células mesenquimales o fibroblastos.⁷ Con este principio se han ideado técnicas que afectan la integridad del hueso subcondral para estimular su cicatrización con fibrocartílago; entre ellas se encuentran: la abrasión, la realización de varias perforaciones y la producción de múltiples microfracturas.⁹

El procedimiento de abrasión consiste en la resección del cartílago lesionado, la producción de sangrado para propiciar la migración de fibroblastos y por ende la formación de fibrocartílago. Con este procedimiento, cuando se involucra la superficie del hueso subcondral y se retiran de 1 a 2 mm de la superficie del hueso, se ha observado un éxito de 77% a dos años.^{15,16}

En 1974, Insall realizó la técnica de múltiples perforaciones óseas, con la que obtuvo un éxito de 40 por ciento.¹⁷ Por medio de ésta se busca alterar las propiedades elásticas del cartílago, tales como la absorción de choque y otras. El principio básico es llevar fibroblastos al área lesionada, los cuales acarrearán factores de crecimiento para producir fibrocartílago en el área de la lesión.^{18,19}

En cuanto a las microfracturas múltiples, sólo debe penetrarse al hueso subcondral con una distancia de 3 a 4 mm entre cada microfractura, con lo que se intenta lesionar el hueso subcondral para provocar la llegada de fibroblastos, los cuales inician la reparación de la lesión bajo el mismo mecanismo que la técnica de múltiples perforaciones. 75% de los casos mostraron buenos resultados a tres años, disminuyendo el dolor significativamente. La supervivencia del neocartílago llega al 95% a cuatro años y al 92% a los siete.^{20,21}

Técnicas restitutivas. El implante de condrocitos autólogos y la mosaicoplastia autóloga aportan un tejido de reparación de mayor calidad, pero ambas técnicas implican la escisión de cartílago sano que se obtiene de las zonas de

menor carga para obtener una elevada cantidad de condrocitos o para extraer cilindros osteocondrales que se implantan en el defecto.⁹

El alotrasplante puede ser la solución a este problema, ya que se evita la lesión en la zona de poca carga de cartílago y permite obtener un número elevado de cilindros osteocondrales que pueden tomarse de la misma zona de carga.² Cuando estos injertos son colocados en la base del hueso subcondral son bañados por la circulación sanguínea, la cual lleva un alto contenido de factores de crecimiento que permiten una fácil integración del injerto.²²

- **Trasplante de aloinjertos osteocondrales.**

Lexer y col. fueron los primeros en utilizar un aloinjerto osteocondral en 1908. En un principio eran utilizados como tratamiento de alteraciones oncológicas, por lo que se colocaban aloinjertos masivos.^{23,24}

Los aloinjertos osteocondrales presentan la ventaja de la viabilidad en cualquier tamaño y medida por obtenerse en un banco de hueso. Además, pueden ser utilizados para lesiones grandes, sin morbilidad en el sitio donador. Se observan condrocitos viables remanentes después de años de trasplante, siendo los injertos frescos los que ofrecen la máxima viabilidad de condrocitos, mientras que los congelados presentan menor índice de enfermedades transmisibles.⁹

El cartílago es considerado un tejido inmunológicamente privilegiado, ya que la respuesta inmunológica del huésped es menor con tejidos cartilaginosos debido a sus propiedades avasculares.²

Peña y col. realizaron un estudio en modelos animales para valorar la respuesta inmunológica del tejido cartilaginoso, para lo que utilizaron 24 conejos con la finalidad de determinar la utilidad del uso de la mosaicoplastia con aloinjertos más el uso de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF). Realizaron tres grupos de estudio: uno de control, del cual tomaron el injerto osteocondral, un segundo grupo en el que se realizó la mosaicoplastia con aloinjerto osteocondral y un tercer grupo en el que se efectuó la mosaicoplastia más la aplicación de PDGF. Con este estudio pudieron determinar que la mosaicoplastia continúa siendo una buena alternativa para la reparación condral de espesor total, ya que encontraron el cartílago hialino transplantado íntegro, el cual, a pesar de la criopreservación, contenía condrocitos viables que formaron cartílago hialino. Sin embargo, éste no era de características normales, ya que se estaba desorganizando y con gran cantidad de colágeno, que impide su funcionamiento en la misma forma que el cartílago articular puro.

En cambio, se ha reportado que la aplicación de factores de crecimiento en el injerto disminuye la reacción inflamatoria, estimula la producción de fibrocartílago y al disminuir la cantidad de colágeno favorece su integración al huésped, generando un cartílago hialino prácticamente indistinguible del receptor (*Figura 2*).^{25,26}

En el trasplante de aloinjerto osteocondral la integración del taquete al hueso subcondral es excelente, mientras se respete la profundidad al momento de su

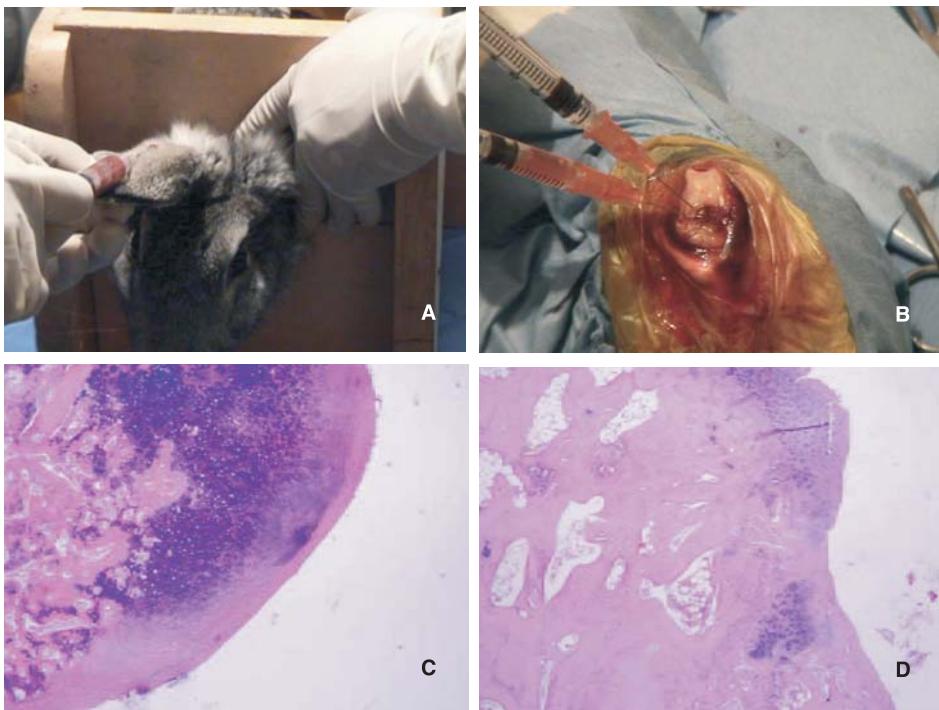


Figura 2. Mosaicoplastia con aloinjertos en presencia de factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) en conejo. **A.** Toma de muestra sanguínea para obtención de PDGF en el conejo. **B.** Colocación del aloinjerto en el conejo, con FCDP. **C.** Se observa integración excelente al hueso subcondral del aloinjerto al tejido receptor. **D.** Integración histológica del aloinjerto en donde no es posible diferenciar entre una zona donadora y la zona receptora.

perforación, lo que le proporcionará estabilidad y viabilidad al injerto. Las perforaciones deben hacerse a no más de 20 mm de profundidad, y a una distancia entre sí no menor de 1.5 mm (*Figura 3*).²⁷

Los aloinjertos osteocondrales deben ser utilizados en pacientes jóvenes, sanos, con moderada demanda física, que presenten defectos condrales aislados y sin lesiones ligamentarias asociadas. Está indicado principalmente en osteocondritis disecante y lesión condral postraumática (*Figura 4*). Respecto a las lesiones condrales, se incluyen lesiones bipolares (lesión en espejo), lesiones de espesor total y que presenten un área mayor de 2 cm². El uso ideal de esta técnica es en lesiones de 1 a 4 cm², aunque puede ser utilizada en lesiones hasta de 8 cm², pero en estos casos se considera como un procedimiento de salvación.⁹

Los resultados de los estudios que se han realizado sobre lesiones femorales, tibiales y patelares han sido evaluados con las siguientes escalas: Modificada del Hospital para Cirugía Especial Cincinnati, modificada Lysholm de la Sociedad Internacional para la Reparación del Cartílago, y mediante éstas se han encontrado excelentes resultados en lesiones condrales: femo-



Figura 3. Obtención y colocación del aloinjerto osteocondral: **A** y **B**. Se obtienen los aloinjertos de un cóndilo femoral humano: **C**. Se colocan en solución tipo salina, mientras se realizan las perforaciones con broca en el área condral lesionada del paciente. **D**. Guiados por artroscopia se coloca cada aloinjerto con taquete óseo en los sitios previamente perforados. **E**. Lesión condral postrasplantada a los 5 meses.

rales en 91% de los casos, tibia sólo en 89%, en patela 84% y en astrágalo 95 por ciento.²⁷

Se ha descubierto que el alotrasplante osteocondral en rodilla se integra bien y ofrece una mejoría funcional con remisión del dolor a los 2 años²⁸ y su durabilidad fue hasta 10 años en 85% de los casos.²⁹

Garret observó la desaparición del dolor, inflamación, rigidez y bloqueo de la rodilla en 16 de 17 pacientes con osteocondritis disecante, que fueron manejados con aloinjertos osteocondrales en áreas de carga en fémur.³⁰

En la Universidad de Toronto se estudiaron 126 pacientes con aloinjertos, de los cuales 107 (84%) presentaron buenos resultados en un seguimiento pro-

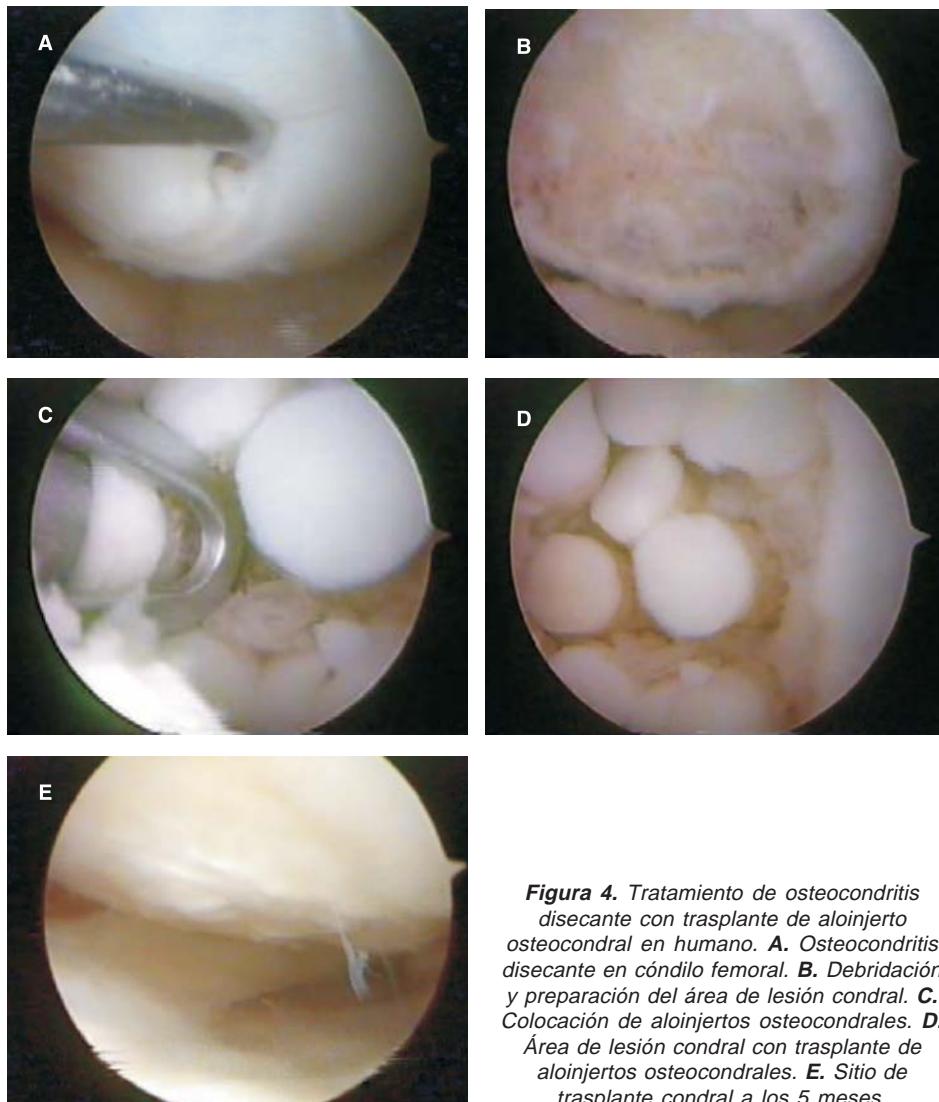


Figura 4. Tratamiento de osteocondritis dissecante con trasplante de aloinjerto osteocondral en humano. **A.** Osteocondritis dissecante en cóndilo femoral. **B.** Debridación y preparación del área de lesión condral. **C.** Colocación de aloinjertos osteocondrales. **D.** Área de lesión condral con trasplante de aloinjertos osteocondrales. **E.** Sitio de trasplante condral a los 5 meses.

medio de 7.5 años, con supervivencia del injerto en 95% de los casos a los 5 años, 91% a diez años, y 66% a 20 años.³¹

En el Hospital Christus Muguerza del Parque realizamos un estudio en 37 pacientes con lesiones III-IV de Outbridge que fueron tratadas con trasplante de aloinjertos osteocondrales, cuyos resultados fueron evaluados con la escala de Lysholm a 60, 90 y 120 días, habiendo encontrado que su mejoría clínica fue similar a la reportada en la literatura con el uso de trasplante de condrocitos autólogos, lo que respalda el uso de injertos osteocondrales.²⁷

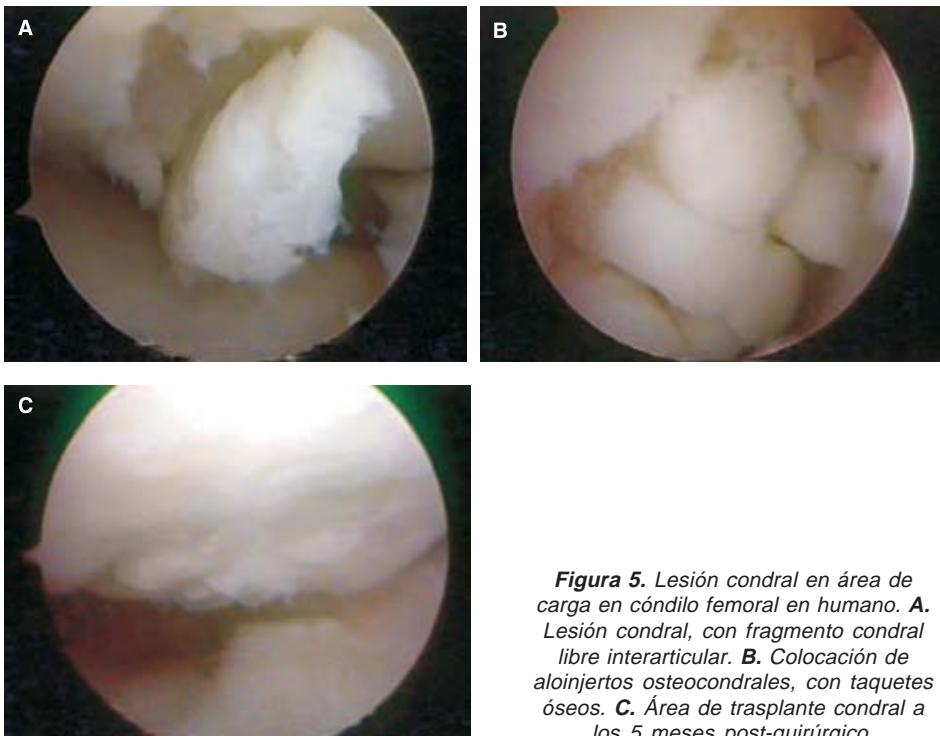


Figura 5. Lesión condral en área de carga en cóndilo femoral en humano. **A.** Lesión condral, con fragmento condral libre interarticular. **B.** Colocación de aloinjertos osteocondrales, con taquetes óseos. **C.** Área de trasplante condral a los 5 meses post-quirúrgico.

En nuestra experiencia, el uso de aloinjertos osteocondrales ha sido excelente, ya que hemos encontrado una restitución de la superficie articular con formación de neocartílago que conserva la forma de la superficie articular y promueve la cicatrización de las lesiones en espejo. Se ha observado una mejoría evidente, tanto en lo clínico, como al momento de la revisión artroscópica del injerto transplantado (*Figura 5*).

- **Trasplante de condrocitos autólogos**

Esta técnica fue descrita por primera vez en 1965 por Smith, quien trabajaba aislando y cultivando condrocitos,³² pero hasta 1994 Brittberg reportó el primer trasplante de condrocitos con un porcentaje de formación de tejido hialino de 80 por ciento.³³ Las indicaciones para utilizar esta técnica son: lesiones sintomáticas de espesor completo grado III – IV Outerbridge, ubicadas en la superficie articular femoral en pacientes entre 15 y 55 años de edad y también en osteocondritis disecante de los cóndilos femorales con o sin colgajos.^{1,9,24,34} El procedimiento consiste en obtener por artroscopia una biopsia de cartílago articular de zonas poco comprometidas con la carga. En el laboratorio se aíslan condrocitos de las biopsias que proliferan *in vitro* hasta obtener un número

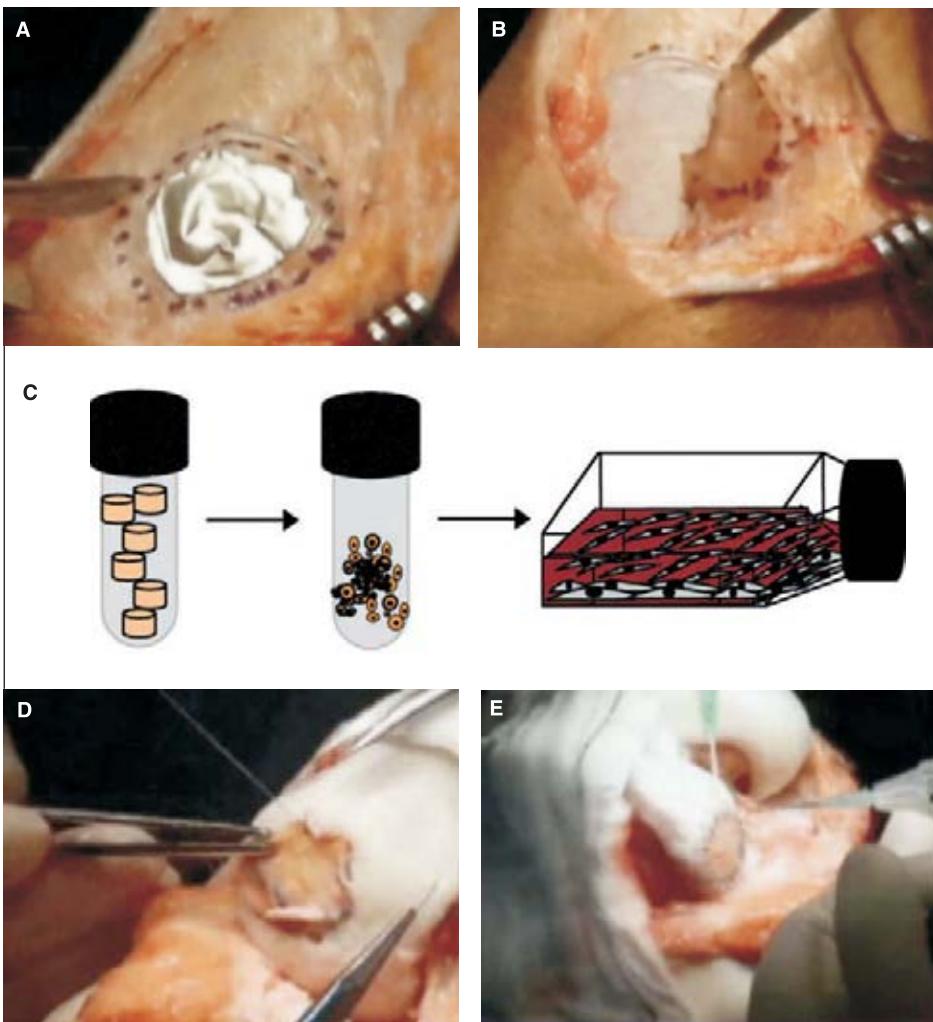


Figura 6. Trasplante autólogo de condrocitos en humano. **A y B.** Toma de biopsia. **C.** Obtención de condrocitos a partir del cartílago y procediendo a su digestión enzimática (tripsina y colagenasa tipo IV). Cultivando las células a 37 °C, utilizando medio de cultivo DMEM/Ham F12 (GIBCO®) con gentamicina al 0.5%, con 10% de suero humano a una atmósfera controlada de 5% de CO₂ y humedad relativa del 100%. **D y E.** Cavidad del defecto cerrada con una membrana (periostio, colágeno tipo I/III), donde se inyecta la suspensión con condrocitos.

apropiado (10-12 millones de células) para utilizar en el implante. En una segunda intervención quirúrgica, se cierra la cavidad del defecto con periostio del propio paciente y se inyectan los condrocitos (*Figura 6*).¹

Las limitaciones de este procedimiento son: *a)* la obtención de biopsias supone una intervención quirúrgica adicional y un daño añadido al cartílago articular que puede originar un proceso artrósico; *b)* la proliferación *in vitro* de los con-

drocitos debe ser limitada, pues con las divisiones celulares disminuye su capacidad de producir cartílago estable *in vivo*; c) con el envejecimiento disminuye la densidad celular del cartílago, la capacidad de proliferación *in vitro* de los condrocitos y el potencial condrogénico del periostio, y d) el proceso de cultivo celular resulta demasiado largo (3-6 semanas) y no está exento del riesgo de contaminación.³⁵⁻³⁷ La valoración clínica y artroscópica a los dos años del implante femoral mostró buenos resultados.³³ Trabajos posteriores han demostrado la sobrevivencia del implante con resultados clínicos adecuados hasta después de 5-11 años del tratamiento.³⁴

Al observar la histología del tejido neoformado a partir de las biopsias, se encontró cierta heterogeneidad en la calidad del tejido de reparación: de 41 biopsias tomadas después de un año de haber colocado el implante, 10% consistió en cartílago hialino, 24% una mezcla de cartílago hialino y fibrocartílago, 61% fibrocartílago y un 5% de tejido fibroso.³⁸ Otros estudios similares han mostrado la coexistencia en la misma biopsia de regiones con morfología fibrocartilaginosa y regiones con morfología hialina, ambas con proteoglicanos y colágeno tipo II.³⁹ Se considera que este proceso continúa más allá de los 24 meses después del implante.⁴⁰

El uso de la membrana de periostio para retener la suspensión de condrocitos ha sido cuestionada debido a la necesidad de realizar una incisión quirúrgica extensa, a la hipertrofia periférica del implante de periostio y a su potencial de calcificación ectópica. Como alternativa, se propone la utilización de una membrana de colágeno tipo I/III.⁴¹⁻⁴³

Álvarez y col. fueron los primeros en realizar el cultivo y trasplante de condrocitos autólogos en nuestro país en un paciente con osteocondritis disecante de astrágalo.^{44,45} Nuestro grupo realizó en abril del 2005, en la ciudad de Chihuahua, el primer trasplante de condrocitos autólogos en una cirugía de rodilla en una paciente jugadora de voleibol con fractura condral de cóndilo femoral, obteniendo una adecuada integración del aloinjerto osteocondral a los 5 meses de postoperada.⁴⁵

Dentro del postoperatorio inmediato debe utilizarse la máquina de movimientos pasivos continuos con restricción del apoyo durante seis semanas y de actividad de alta demanda por seis meses. La reincorporación a sus actividades diarias debe hacerse con evidencia de integración del injerto en segunda vista artroscópica.^{9,24}

CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento de las lesiones osteocondrales debe realizarse de manera temprana, debido a que el carácter asintomático de éstas propicia la degeneración progresiva de la articulación y el desarrollo de un proceso artrósico.

Se han desarrollado distintos tratamientos celulares con el propósito de formar un tejido reparado con estructura, composición bioquímica y comportamiento funcional, similar al del cartílago articular natural. Actualmente, los aloinjertos osteocondrales, junto con el cultivo de condrocitos, son las mejores alternativas de tratamiento para defectos condrales de tamaño mediano a grande. No obstante que con la implantación de condrocitos autólogos cultivados se obtienen buenos resultados, no hay que olvidar que los aloinjertos osteocondrales tam-

bién son una buena alternativa, tanto a corto como a largo plazo, ya que a pesar de que generan un cartílago de menor calidad histológica, se logra la misma funcionalidad a un costo mucho menor que con el cultivo de condrocitos. Debe tomarse en cuenta que la obtención de biopsias en el trasplante de condrocitos autólogos, supone una intervención quirúrgica adicional y un daño añadido al cartílago articular que puede originar un proceso artrósico; por tal motivo, consideramos que los aloinjertos osteocondrales son la mejor alternativa, ya que además se integran al hueso subcondral con una remodelación mínima.

Otras ventajas son que están disponibles en los bancos de hueso y que para su obtención se genera poca o nula morbilidad en los sitios donantes. El uso de factores de crecimiento en el aloinjerto osteocondral disminuye la reacción inflamatoria, observándose menor producción de fibrocartílago y una disminución en la cantidad de colágeno, por lo que presenta una mejor integración al huésped con la producción de cartílago hialino prácticamente indistinguible del cartílago del receptor. En nuestra experiencia, el incluir en el trasplante de aloinjerto osteocondral los factores de crecimiento autólogo (PDGF) ha resultado una técnica válida y eficaz en la reparación de lesiones osteocondrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg* 2003; 11: 421-30.
2. Fuentes-Bonete IM, et al. Tratamiento de lesiones del cartílago articular con terapia celular. *Reumatol Clin* 2007; 3 Supl 3: S63-9.
3. Buchanan WW. William Hunter (1718 – 1783). *Rheumatology* 2003; 42: 1260-1.
4. Buckwalter JA. Integration of science into orthopaedic practice: implications for solving the problem of articular cartilage repair. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A Suppl 2:1-7.
5. Redfern P. The classics. 1. On the healing of rounds in articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res* 1969; 64: 4-6.
6. O'Driscoll W. Current Concepts Review- The healing and regeneration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80(12): 1795-812.
7. Brittberg M, Winalski CS. Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 58-69.
8. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage repair and transplantation. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1331-42.
9. Browne JE, Branch TP. Surgical Alternatives for Treatment of Articular Cartilage Lesions. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8: 180-9.
10. Pridie KH. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg Br* 1959; 41: 618-9.
11. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br* 1961; 43: 752-7.
12. Levy AS, Lohnes J, Sculley S, LeCroy M, Garrett W. Condral delamination of the knee in soccer players. *Am J Sports Med* 1996; 24: 634-9.
13. Raunest J, Lohnert MT. Arthroscopic cartilage debridement by excimer laser in chondromalacia of the knee joint. A prospective randomized study. *Arch Orthop Trauma Surg* 1990; 109: 155-9.
14. Vangsness CT Jr, Ghaderi B. A literature review of lasers and articular cartilage. *Orthopedics* 1993; 16: 593-8.
15. Kim HK, Moran ME, Salter RB. The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 1301-15.
16. Johnson LL. *Arthroscopic abrasion arthroplasty*. In: McGinty JB, Caspari RB, Jackson RW, Poehling GG (eds): *Operative Arthroscopy*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996: 427-46.
17. Insall J. The Pridie debridement operation for osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1974; (101): 61-7.
18. Sledge SL. Microfracture techniques in the treatment of osteochondral injuries. *Clin Sports Med* 2001; 20: 365-77.
19. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ. The microfracture technique in the Management of complete cartilage defects in the knee. *Joint Orthopade* 1999; 28: 26-32.

20. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 391(Suppl): S362-9.
21. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK. Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *J Knee Surg* 2002; 15: 170-6.
22. Jackson DW, Scheer MJ, Simon TM. Cartilage Substitutes: Overview of Basic science and treatment options. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9: 37-52.
23. Lexer E. Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation. *Surg Gynecol Obstet* 1908; 6601-7.
24. Lexer E. Joint transplants and arthroplasty. *Surg Gynecol Obstet* 1925; 40: 782-809.
25. Peña-Guevara JC, Pérez-Gutiérrez JP, Ramírez-Peinado JA, Aguirre-Madrid A, Berumen-Nafarrate E, et al. *Trabajo Libre: Reparación de las lesiones condrales mediante el uso de aloinjertos osteocondrales, en un modelo en conejo. 1er lugar en concurso de trabajos libres en el Congreso Nacional de la SMO 2006, en Ciudad de México.*
26. Peña-Guevara JC. Reparación de las lesiones condrales mediante el uso de aloinjertos osteocondrales, y el uso de factores de crecimiento derivados de las plaquetas, en un modelo en conejo. *Tesis para la obtención de postgrado en ortopedia y traumatología de la UACH*. Chihuahua, 2007.
27. Peña-Guevara JC, Fernández-Fairen M, Aguirre-Madrid A, Berumen-Nafarrate E, et al. Lesiones osteocartilaginosas tratadas con aloinjertos osteocondrales. Estudio Multicéntrico. *Revista Comacir* 2005; 2: 30-8.
28. McCulloch PC, Kang RW, Sobhy MH, Hayden JK, Cole BJ. Prospective evaluation of prolonged fresh osteochondral allograft transplantation of the femoral condyle: Minimum 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2007; 35: 411-20.
29. Gross AE, Shasha N, Aubin P. Long-term follow-up of the use of fresh osteochondral allografts for post-traumatic knee defects. *Clin Orthop Relat Res* 2005; (435): 79-87.
30. Garret JC. Fresh osteochondral allografts for treatment of articular defects in osteochondritis dissecans of the lateral femoral condyle in adults. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 303: 33-7.
31. Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(6): 1008-13.
32. Smith AU. Survival of frozen chondrocytes isolated from cartilage of adult mammals. *Nature* 1965; 205: 783-4.
33. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331: 889-95.
34. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med* 2002; 30: 2-12.
35. Dell'Accio F, De Bari C, Luyten FP. Molecular markers predictive of the capacity of expanded human articular chondrocytes to form stable cartilage *in vivo*. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1608-19.
36. Menche DS, Vangsness CT Jr, Pitman M, Gross AE, Peterson L. The treatment of isolated articular cartilage lesions in the young individual. *Instr Course Lect* 1998; 47: 505-15.
37. O'Driscoll SW, Fitzsimmons JS. The role of periosteum in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 391: S190-207.
38. Tins BJ, McCall IW, Takahashi T, Cassar-Pullicino V, Roberts S, Ashton B, et al. Autologous chondrocyte implantation in knee joint: MR Imaging and histologic features at 1-year follow-up. *Radiology* 2005; 234: 501-8.
39. Roberts S, Hollander AP, Caterson B, Menage J, Richardson JB. Matrix turnover in human cartilage repair tissue in autologous chondrocyte implantation. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2586-98.
40. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren-Jansson E, Lindahl A. Two-to 9 year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 374: 212-34.
41. Haddo O, Mahroof S, Higgs D, David L, Pringle J, Bayliss M, et al. The use of chondrogide membrane in autologous chondrocyte implantation. *Knee* 2004; 11: 51-5.
42. Krishnan SP, Skinner JA, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, Bentley G. Collagen-covered autologous chondrocyte implantation for osteochondritis dissecans of the knee: two-to seven-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 203-5.
43. Robertson WB, Fick D, Wood DJ, Linklater JM, Zheng MH, Ackland TR. MRI and clinical evaluation of collagen-covered autologous chondrocyte implantation (CACI) at two years. *Knee* 2007; 14: 117-27.
44. Álvarez-Lozano E, Lara-Arias L, Mendoza-Lemus O, et al. Medios tridimensionales de transporte celular para el tratamiento de lesiones articulares con condrocitos cultivados *in vitro*. *Revista Comacir* 2006; 2(3): 17-20.
45. Berumen E. Carta al editor: Un gran paso en la Ingeniería Tisular Mexicana. *Revista Comacir* 2005; 1(2): 6.