



Situación actual de la reparación condral en el equino

Current concepts of equine chondral repair

María Masri Daba* Clemente Ibarra Ponce de León** Germán Lombardero Goldaracena*
Leopoldo Paasch Martínez*

Abstract

Cartilage injuries in horses' joints are a serious and common problem that limits their athletic activity. Cartilage does not heal and injuries usually require surgical treatment. However, current surgical treatments are not successful. In humans as well as in horses, current treatment modalities of chondral lesions in different joints rely on the use of arthroscopic procedures to remove loose fragments of cartilage and bone, and its repair is done with fibrocartilage, which temporarily relieves joint pain.

Key words: HORSE, CARTILAGE REPAIR TECHNIQUES, ARTHROSCOPY, AUTOLOGOUS CHONDROCYTE, TISSUE ENGINEERING.

Resumen

Las lesiones condrales en las articulaciones de los caballos, son un problema serio y común que limita su actividad atlética. El cartílago no se repara y las lesiones son tratadas quirúrgicamente, pero los tratamientos actuales no tienen el éxito esperado. Tanto en humanos como en el caballo, las modalidades para tratar lesiones cartilaginosas en las diferentes articulaciones dependen de procedimientos artroscópicos que eliminan cartílago y hueso y cuya reparación se realiza por medio de fibrocartílago que alivia temporalmente el dolor articular.

Palabras clave: CABALLO, TÉCNICAS DE REPARACIÓN CONDRAL, ARTROSCOPIA, CONDROCITOS AUTÓLOGOS, INGENIERÍA DE TEJIDOS.

Recibido el 12 de septiembre de 2005 y aceptado el 1 de marzo de 2006.

*Departamento de Medicina y Zootecnia para Équidos y Departamento de Aves, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México D.F., Tel. 5622 5863; Correo electrónico: masri@servidor.unam.mx

**Instituto Nacional de Rehabilitación, Ingeniería de Tejidos y Terapia Celular, Sector Salud, Av. México-Xochimilco 289, Col. Arenal de Guadalupe, México, D.F., Tel. 5999 1000, ext 19607; Correo electrónico: cibarra@cnr.gob.mx

Introduction

The traumatic injuries of the articular cartilage precede to the evolution of osteoarthritis (OA), also known as arthrosis or secondary degenerative joint disease.¹⁻⁵ Articular damage is the most important cause of athletic horse dismissal and one of the biggest economic loss in the equine industry.^{6,7} It has been suggested that 60% of lameness has been related to osteoarthritis,^{8,9} emphasizing the importance of treatment options, either medical or surgical. At present, osteoarthritis is considered a delicate problem not only in horses but in humans, for which it is necessary to apply better techniques in order to achieve articular cartilage repair.^{10,11}

Articular cartilage has a limited capacity of intrinsic repair, for which defects repair themselves with extrinsic tissue.^{12,13} Repair tissue consists of fibrotic or fibrocartilage tissue, which is biomechanically inferior and rapidly deteriorates when it is subjected to continuous exercise.¹⁴ There is no epidemiological data in Mexico on the incidence, prevalence and economical impact of articular injuries and osteoarthritis; nevertheless, it is possible to consider that all horses that are participating in different sport events, like show jumping, dressage, races or "charrería", are predisposed to suffer degenerative joint disease.

There are many medical and surgical controversial treatments.¹⁵ The progress that has been achieved in scientific research on articular inflammatory problems has developed through basic studies, on articular disease, on laboratory animals. Nevertheless, scientific research on *in vitro* horses' joints has contributed to relevant findings for the treatments of these affections.¹⁶⁻²²

Joint traumatic injuries may be classified into different types and degrees, but all of them have a primary effect in the articular cartilage.²³⁻²⁵ Different hypothesis have been postulated on the causes for which damages of partial thickness on articular cartilage do not heal. In this matter, Hunziker²⁶ reported that the avascular nature of the cartilage isolates itself from the blood vessels, which play a fundamental role in the healing process. As consequence, the injured surface of the cartilage finds itself isolated from the resources that arise from the bone marrow, which normally participate on other tissues' repairing processes (macrophages, endothelial cells, mesenchymal cells, etc.)²⁷

Thus, it was proven that dermatan sulfate and some proteoglycans had self-adhesive properties that limit the repair capacity of the cartilage in the surface of the injury.^{22,26,28-30} It was also established that synovial fluid has properties that inhibit *in vitro* chondrocyte proliferation.^{22,25,28,31-33} Nevertheless, there is still

Introducción

Las lesiones traumáticas del cartílago articular predisponen al desarrollo de osteoartritis (OA), conocida también como artrosis o enfermedad articular degenerativa.¹⁻⁵ La enfermedad articular es la causa más importante de desecho del caballo atleta, y una de las pérdidas económicas de más impacto en la industria equina.^{6,7} Se ha pensado que el 60% de las claudicaciones están relacionadas con osteoartritis,^{8,9} de donde se destaca la importancia de los avances en las opciones de tratamiento, tanto médico como quirúrgico. Actualmente la osteoartritis constituye un delicado problema no sólo en caballos, sino también en humanos, por lo que se requiere aplicar mejores técnicas para la reparación del cartílago articular.^{10,11}

El cartílago articular tiene limitada capacidad de reparación intrínseca, por lo que los defectos se reparan con tejido extrínseco.^{12,13} El tejido de reparación consiste en tejido fibroso o fibrocartílago, el cual es biomecánicamente inferior y se deteriora rápidamente cuando se somete a un ejercicio continuo.¹⁴ En México no existen datos epidemiológicos sobre la incidencia, prevalencia e impacto económico de las lesiones articulares y la osteoartritis; sin embargo, es posible considerar que todos los caballos que están participando en las diferentes funciones deportivas como salto de obstáculos, adiestramiento, carreras o charrería, están predispuestos a padecer una enfermedad articular degenerativa.

Existen numerosos tratamientos controversiales, tanto médicos como quirúrgicos, para la enfermedad articular.¹⁵ El progreso que se ha logrado en la investigación de los problemas inflamatorios articulares se debe a las investigaciones básicas de enfermedad articular en animales de laboratorio. Sin embargo, los estudios científicos realizados en articulaciones de caballo *in vitro*, han contribuido con hallazgos de vanguardia en el tratamiento de estos problemas.¹⁶⁻²²

Las lesiones traumáticas en las articulaciones pueden ser de diferentes tipos y grados, pero todas afectan primordialmente al cartílago articular.²³⁻²⁵ Se han postulado diferentes hipótesis sobre las causas por las que las lesiones de espesor parcial del cartílago articular no sanan. Al respecto, Hunziker²⁶ puntualizó que la naturaleza no vascular del cartílago lo aísla de los vasos sanguíneos, los cuales juegan un papel fundamental en el proceso de cicatrización. Consecuentemente, la superficie de cartílago lesionada se encuentra aislada de los elementos provenientes de la médula ósea, que, en condiciones normales, participa en el proceso de reparación de otros tejidos (macrófagos, células endoteliales, células mesenquimatosas, etcétera.)²⁷

Así, se comprobó que el dermatán sulfato y algu-

a need to define the role that plays the presence of synovial fluid – and some of the extracellular matrix components in the *in vivo* injury site – in the capacity of cartilage healing.

Nowadays, it is known that joint injuries are frequently observed in athletic equines and are conventionally treated; while severe lesions need long term and expensive treatments. Evidently, this is not the best way to approach the problem.³⁴

Habitual treatments are directed to repair chondral or osteochondral defects. The clinician must be capable to accurately define the stage of the sickness in order to be able to differentiate if it is focal, if there is presence of osteoarthritis, or if the cartilage is in a degenerative phase. He must also consider the site of the lesion and be able to determine the right therapy. The present study is specifically focused on osteochondral or focal cartilage injuries, localized in loaded or friction areas of the distal femur. The treatment for all these injuries is based on the following: a) stimulation of cellular proliferation of the bone marrow, as the arthroplastic abrasion, subchondral perforation and the micro-fracture techniques, b) the osteochondral grafts (mosaicoplasty), and c) the implantation of autologous chondrocytes or pluripotential cells with chondrocyte differentiation tendency.

It is necessary to make an objective analysis of the available treatments for cartilage repair, in order to determine the healing expectations of these therapies. In the veterinary field, cartilage injury, degenerative phase and osteoarthritis are common problems that affect the majority of sport horses. There is still no cure for osteoarthritis and the existence of a treatment capable to stop the progressive increment of the signs of this disease, has not been demonstrated.³⁴

The arthroscopic examination of the cartilage and the articular structures is still the method of choice to evaluate lesions that are not detectable by the use of other image modalities, and gives valuable information related to the prognosis of the lesions. Even though there is great variety of advanced image techniques utilized for diagnosis in human medicine, already used in horses, there are still important limitations like poor resolution and limit magnet force that do not allow the use of magnetic resonance above the fetlock region of the horse. In many cases the articular cartilage lesions are larger than what it can be predicted through the clinical examination and routine diagnostic methods. In the last 10 years, diagnostic arthroscopy has gain acceptance in veterinary medicine and, at present, many conditions can be diagnosed, especially those lesions that take place in the stifle region. As an example, the chondral erosions where the subchondral bone is intact, successful micro-fracture techniques allow to include

nos proteoglicanos eran antiadhesivos que limitan la capacidad de reparación del cartílago en la superficie de la lesión.^{22,26,28-30} También se estableció que el líquido sinovial tiene propiedades que inhiben la proliferación de los condrocitos *in vitro*.^{22, 25, 28, 31-33} Sin embargo, falta determinar el papel que desempeña la presencia del líquido sinovial – y algunos de los componentes de la matriz extracelular en la zona de la lesión *in vivo* – en la capacidad de reparación del cartílago.

En la actualidad, se sabe que las lesiones articulares son comunes en los atletas equinos y que se tratan convencionalmente, mientras que en las lesiones severas los tratamientos son prolongados y de alto costo. Evidentemente, esta forma de abordar el problema no parece ser la adecuada.³⁴

Los tratamientos usuales se orientan a reparar defectos condrales u osteocondrales. El clínico tiene que ser capaz de definir con certeza el estadio de la enfermedad, para diferenciar si es focal, si hay presencia de osteoarthritis, o si el cartílago se encuentra en fase degenerativa. También debe considerar la localización de la lesión para poder determinar la terapia adecuada. El presente trabajo está orientado específicamente a lesiones focales osteocondrales o de cartílago, localizadas en zonas de carga o fricción en el fémur distal. La terapia para todo este tipo de lesiones se fundamenta en lo siguiente: a) la estimulación de la proliferación celular de la médula ósea como en el caso de la artroplastía por abrasión, perforación subcondral y las técnicas de microfractura; b) los injertos osteocondrales (mosaicoplastía) y c) la implantación de condrocitos autólogos o células pluripotenciales con tendencia a la diferenciación hacia condrocitos.

Es necesario realizar un análisis objetivo de los tratamientos disponibles para la reparación de cartílago, a fin de determinar las expectativas de curación mediante el uso de estas terapias. En la práctica veterinaria, la lesión de cartílago, la fase degenerativa y la osteoarthritis son problemas comunes que afectan a la mayoría de caballos deportivos. Todavía no hay cura para la osteoarthritis y no se ha demostrado que exista un tratamiento para detener el incremento progresivo de los signos de esta enfermedad.³⁴

El examen artroscópico del cartílago y de las estructuras articulares sigue siendo el método de elección para evaluar las lesiones que no se pueden detectar mediante el uso de otras modalidades de imagen y además provee información valiosa en cuanto al pronóstico de las lesiones. Aun cuando hay una gran variedad de técnicas avanzadas de imagen utilizadas para el diagnóstico en medicina humana, que ya han sido implementadas en el caballo, todavía existen limitaciones importantes como la escasa resolución y la fuerza limitada del magneto que no hacen posible el

the calcified cartilage without affecting the subchondral bone, leaving untouched the capacity to induce repair.^{35,36} This technique is convenient because it does not need much training or specialized equipment. Among the techniques that have been utilized in horses and humans, open incisions are performed instead of arthroscopic techniques which are less invasive.

Bone marrow stimulation procedures have been designed in order to allow mesenchymal cells to gain access to the lesion. It is believed that these cells have chondrogenic potential and that is why they are capable to heal. These procedures are simple and less invasive if arthroscopic surgery is performed. The common denominator of these techniques is that fibrocartilage covers, as soon as possible, the osseous defect, as the vascular bed enters in contact with the lesion. However, the repair tissue is histologically different from the articular cartilage,^{27,30} for which repair is defective.^{27,36} It has been described in different studies that fibrocartilage has lower biomechanical properties than those of the articular cartilage.^{24,37-40} Moreover, it is frequent to observe that the new repair tissue does not integrate to the adjacent region of the normal cartilage, due to the anti-adhesive properties of its extracellular matrix. These limitations have induced the development of different procedures to improve the results.^{28,30,31,41-44}

In the 50's decade, Haggart *et al.* treated the osteoarthritic symptomatic knee by means of the surgical resection of the fragmented cartilage and osteophytes; patients showed an imminent clinical recovery.⁴⁵ Pride described a technique by making perforations in the sclerotic subchondral bone in osteoarthritic knees and then stimulate the formation of fibrocartilage over the denudated region.^{23,36} Later, Insall⁴⁶ and De Palma⁴⁷ obtained satisfactory clinical results with the use of subchondral perforations. This procedure was performed in horses with variable results,⁴⁸⁻⁵⁵ because success depended on the affected region, but a fibrocartilagenous neo-formation tissue was consistently formed and it adhered to the subchondral tissue.

With the advent of the arthroscopy in 1986, Lanny Johnson⁵⁶ described the use of a motorized equipment to perform the "abrasion by arthroplasty", which consisted on removing the most superficial and sclerotic layer of the subchondral bone, in order to stimulate the bleeding towards the experimental defect and in this way achieve the formation of fibrocartilage in the lesion's region.⁵⁷ Most recently, Menche *et al.*⁵⁸ published a comparative study between abrasion arthroplasty and the use of perforations in rabbits. Even though the use of perforations gave apparently superior initial results, on both techniques there were no satisfactory results after 24 weeks, as far as morpho-

uso de resonancia magnética en el caballo por arriba de la región del menudillo. En muchos casos, las lesiones de cartílago articular son más extensas que lo que se puede predecir por medio del examen clínico y los métodos diagnósticos de rutina. En los últimos diez años, la artroscopia diagnóstica ha ganado aceptación en medicina veterinaria, por lo que ahora, muchas condiciones se pueden diagnosticar, especialmente las que ocurren en la región de la babilla. Por ejemplo, en erosiones condrales donde el hueso subcondral está intacto, se ha tenido éxito con técnicas de microfractura que permiten abarcar hasta el cartílago calcificado sin afectar el hueso subcondral, dejando intacta la capacidad para inducir reparación.^{35,36} Esta técnica es especialmente convincente, porque no requiere mucho entrenamiento o equipo especializado. Entre las técnicas que se han empleado tanto en el caballo como en el humano, se utilizan incisiones abiertas en vez de plataformas artroscópicas que son menos invasivas.

Los procedimientos de estimulación de médula ósea se han diseñado para permitir que las células mesenquimatosas tengan acceso a la zona lesionada. Se cree que estas células, tienen potencial condrogénico y por eso son capaces de reparar. Estos procedimientos son simples y poco invasivos si se llevan a cabo por medio de artroscopia. El común denominador de estas técnicas es que el fibrocartílago recubre el defecto óseo lo más rápido posible al establecer un puente de continuidad entre el tejido vascular y la lesión. Sin embargo, el tejido de reparación es histológicamente diferente al cartílago articular,^{27,30} por lo que la reparación es defectuosa.²⁷⁻³⁶ Se ha descrito en diferentes estudios que el fibrocartílago tiene propiedades biomecánicas inferiores a las del cartílago articular.^{24,37-40} Más aún, es frecuente que el nuevo tejido de reparación no se integre a la zona adyacente de cartílago normal, debido a las propiedades antiadhesivas de la matriz extracelular del cartílago. Estas limitaciones han inducido el desarrollo de otros procedimientos para mejorar los resultados.^{28,30,31,41-44}

En la década de 1950, Haggart *et al.* abordaron el tratamiento de la osteoartritis sintomática de la rodilla mediante la resección quirúrgica del cartílago fragmentado y los osteofitos; los pacientes tuvieron una evidente mejoría clínica.⁴⁵ En 1959, Pridie describió la técnica para realizar perforaciones en el hueso subcondral esclerótico en rodillas osteoarthriticas y así estimular la formación de fibrocartílago sobre el área denudada.^{23,36} Más tarde, Insall⁴⁶ y De Palma⁴⁷ obtuvieron resultados clínicos satisfactorios con el uso de perforaciones subcondrales. Este procedimiento se llevó a cabo en caballos con resultados variables⁴⁸⁻⁵⁵ porque el éxito dependió de la región afectada, pero consistentemente se obtuvo un tejido de neoforma-

logical and histological studies were concerned.^{58,59}

In the last decade there have been published a great variety of scientific papers in relation to the surgical treatment of the articular disease, which they actually do not give any solutions and deal with the theme in a similar way. The techniques that inflect the healing in horses include: curettage,⁶⁰ partial chondrectomy, subchondral perforations,^{59,61} abrasion arthroplasty,⁵⁶ periosteum grafts^{62,63} or sternal cartilage grafts,⁶⁴ osteochondral allograft and autografts,^{65,66} microfractures,^{36,67-69} mosaicoplasty^{70,71} and, recently, chondrocytes autografts.^{18,22,72}

The use of osteochondral allograft for the repair of large cartilaginous lesions has apparently shown satisfactory clinical results in a short and medium term. Nevertheless, there are risks of mechanical failure of the implanted tissue, transmission of infectious diseases and immunological rejection.^{70,71,73-75}

It has been recently experimented the use of osteochondral autografts obtained from apparently minimum load regions of the same joint.⁷⁴ Nevertheless, it has been demonstrated that donor sites are subjected to major forces than the ones expected, so they can be considered as overloaded regions.^{70,71,74} Besides, the cartilage of the grafts and the one from the periphery of the defect suffer degenerative changes and they generally do not integrate. The biomechanical properties of the cartilage of those grafts also get disturbed and, in many cases, the articular surface of the opposite tibial articular surface get injured, due to the incongruousness of the graft surface and the lesion's periphery.⁷⁴ When conventional treatments have failed, the osteochondral graft implants in horses are considered as a surgical option for subchondral cysts of the medial femur condyle. This procedure is performed through a small arthrotomy and the osteochondral biopsies are obtained from the lateral femoral trochlea.⁷⁰⁻⁷⁶

In 1994, Britberg *et al.*⁷⁷ described the use of cultivated *in vitro* autologous chondrocytes injected in patients under a periosteum patch into deep cartilage defects of knee and the periosteum was obtained from the proximal tibia of the patient during the same procedure.^{77,78} Even though, some short and medium term clinical results seemed to be satisfactory, there are controversial experimental results previously described by other researchers from the same group,⁷⁸ as well as with other recent experimental results⁷⁹ and clinical results of some reports.^{80,81}

The use of mesenchymal stem cells or suspended chondrocytes in adhesive fibrin glue has received special attention, since this variant allows the use of growth factors to stimulate the repair process.⁸²⁻⁸⁴ The use of these techniques has various limitations. The first one refers to the difficulty to keep the cultivate

ción fibrocartilaginoso que se adhirió al tejido subcondral.

Con el advenimiento de la artroscopia en 1986, Lanny Johnson⁵⁶ describió el uso de una fresa motorizada para realizar la "artroplastía por abrasión", que consistía en remover la capa más superficial y esclerótica del hueso subcondral para estimular el sangrado hacia el defecto experimental y, de esta forma, conseguir la formación de fibrocartílago en la zona de la lesión.⁵⁷ Más recientemente, Menche *et al.*⁵⁸ publicaron un estudio comparativo entre la artroplastía por abrasión y el uso de perforaciones, en un trabajo experimental en conejos. Aun cuando el uso de perforaciones dio resultados iniciales aparentemente superiores, en ambas técnicas no se obtuvieron resultados adecuados después de 24 semanas de acuerdo con los estudios morfológicos e histológicos.^{58,59}

Hay una gran cantidad de publicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico de la enfermedad articular en la última década, que en realidad no aportan nuevas soluciones y que abordan el tema en forma similar. Las técnicas para modular la reparación en el caballo incluyen: curetaje,⁶⁰ condrectomía parcial, perforaciones subcondrales,^{59,61} artroplastía por abrasión,⁵⁶ injertos de periostio^{62,63} o de cartílago esternal,⁶⁴ aloinjertos y autoinjertos osteocondrales,^{65,66} microfracturas,^{36,67-69} mosaicoplastía^{70,71} y recientemente autoinjertos de condrocitos.^{18,22,72}

El uso de aloinjertos osteocondrales para la reparación de grandes lesiones cartilaginosas, ha tenido aparentemente resultados clínicos satisfactorios a corto y mediano plazos. Sin embargo, existen riesgos de falla mecánica del tejido implantado, transmisión de enfermedades infecciosas y reacción inmunológica de rechazo.^{70,71,73-75}

Recientemente se ha experimentado con el uso de autoinjertos osteocondrales obtenidos de zonas de aparente carga mínima de la misma articulación.⁷⁴ Sin embargo, se ha demostrado que las zonas donadoras están sujetas a fuerzas mayores a las esperadas, por lo que pueden considerarse sobrecargadas.^{70,71,74} Además, el cartílago de los injertos y el de la periferia del defecto, sufren cambios degenerativos y generalmente no se integran. También se alteran las propiedades biomecánicas del cartílago de dichos injertos y, en muchos de los casos, la superficie articular de la meseta tibial opuesta se lesiona por la incongruencia de la superficie de los injertos y la de la periferia de la lesión.⁷⁴ Los implantes de injertos osteocondrales en caballos se consideran como opción quirúrgica en quistes subcondrales en el cóndilo medial del fémur, cuando los tratamientos convencionales han fallado. Este procedimiento se lleva a cabo a través de una pequeña artrotomía y las biopsias osteocondrales se obtienen a partir de la tróclea lateral del fémur.⁷⁰⁻⁷⁶

host cells in the site of the lesion because they tend to break apart, since they are dissolved in a liquid medium. It is also disputed the fact that the cartilage that forms is not a product of the chondrocytes, but of cells from the periosteum utilized to seal the bed of the implantation.^{52,57} Finally, there is a risk to lose the obtained cells even if they have been implanted in some kind of support system, like the collagen sponge, since it is an imperfect fix system.^{85,86}

Tissue engineering is a multidisciplinary research field which combines different areas of engineering and cellular and molecular biology. One of the most used techniques, originally described by Langer,⁸⁶ Cao *et al.*⁸⁷ and Vacanti *et al.*⁸⁸ combines the use of biocompatible and biodegradable synthetic materials as support structures or as transporters of isolated cells of specific tissues, with the finality to regenerate tissue that can be used to repair, rebuild or replace the structure or function of injury or absent tissues and organs. Vacanti *et al.*⁸⁸ described the formation of cartilage using immature bovine chondrocytes cultured in polyglycolic acid unfasten thread sutures and implanted in the subcutaneous space of nude mice. Later on, they described the repair of the experimental articular cartilage defects originated in rabbits' knees, utilizing autologous chondrocytes and polyglycolic acid structures.⁸⁸ Similar techniques have been used to achieve the experimental regeneration of different tissues such as: cartilage, bone and cartilage composed structures,⁸⁸ ligaments,⁸⁹ tendons⁹⁰ and meniscus⁹¹

Also, there have been encouraging results with the use of bioreactors in order to try to completely create the tissue *in vitro* before the implantation.^{26,30,38,89,91,92} The potentiality for the application of different techniques of tissue engineering in the orthopedic field, can not be calculated. Since Britberg *et al.*⁷⁷ studies in 1994, there has been great progress in what soft tissues are concerned; the clinical field started the use of cultivated cells for the repair of knee's deep chondral lesions. At present, many clinical studies are carried out to evaluate the different structures of the polymers that are used to replace partial meniscus, cartilage, ligaments, tendons, etc.⁹³⁻⁹⁵ Besides, the use of growth factors to improve osseous consolidation, performed *in vitro* and *in vivo* studies, has demonstrated that they are capable to induce mesenchymal cell differentiation in chondrocytes.⁹⁶⁻⁹⁹

Orthopedic surgery is the leading field in the clinical application of tissue engineering. In the last two decades, orthopedic surgeons have implemented new alternative techniques for load articular surfaces as the cover hip implant and knee arthroplasty.¹⁰⁰ There is a continue development of new procedures for the solution of clinical problems with less invasive tech-

En 1994, Britberg *et al.*⁷⁷ describieron el uso de condrocitos autólogos cultivados *in vitro*, inyectados en defectos profundos del cartílago de la rodilla de pacientes bajo un parche de periostio, obtenido de la tibia proximal del paciente durante el mismo procedimiento.^{77,78} Aun cuando algunos de los informes sobre el resultado clínico de pacientes a corto y mediano plazos parecen ser satisfactorios, existen discrepancias con los resultados experimentales registrados previamente por investigadores del mismo grupo,⁷⁸ así como con los otros resultados experimentales recientes⁷⁹ y los resultados clínicos de algunas series.^{80,81}

El empleo de células mesenquimatosas o condrocitos suspendidos en pegamento de fibrina ha recibido atención especial, ya que esta variante permite el uso de factores de crecimiento para estimular el proceso de reparación.⁸²⁻⁸⁴ El empleo de estas técnicas tiene diversas limitaciones. La primera es la dificultad para mantener las células cultivadas del portador en el sitio de la lesión, porque tienden a dispersarse, ya que se encuentran disueltas en un medio líquido. También se cuestiona el hecho de que el cartílago que se forma no sea producido por los condrocitos, sino por células provenientes del periostio utilizado para sellar el lecho de implantación.^{52,57} Finalmente, existe el riesgo de que se pierdan las células empleadas, aun cuando hayan sido implantadas en algún tipo de sistema de soporte como el de las esponjas de colágena, debido a que es un sistema imperfecto de fijación.^{85,86}

La ingeniería de tejidos es un campo multidisciplinario de investigación, que combina los conocimientos de diferentes áreas de la ingeniería y de la biología celular y molecular. Una de las técnicas empleadas, y originalmente descrita por Langer⁸⁶ Cao *et al.* y Vacanti *et al.*⁸⁷⁻⁸⁹ combina la utilización de materiales sintéticos biocompatibles y biodegradables como estructuras de sostén, o como transportadores de células aisladas de tejidos específicos, con la finalidad de regenerar tejidos que puedan ser empleados para reparar, reconstituir, o reemplazar la estructura o función de tejidos y órganos lesionados o ausentes. Vacanti *et al.*⁸⁸ describieron la formación de cartílago mediante el empleo de condrocitos bovinos inmaduros, sembrados en suturas de ácido poliglicólico deshebradas, e implantadas en el espacio subcutáneo de ratones atímicos. Más tarde, describieron la reparación de defectos articulares creados experimentalmente en la rodilla de conejos, utilizando condrocitos autólogos y estructuras de ácido poliglicólico.⁸⁸ Se han utilizado técnicas similares para la regeneración experimental de diferentes tejidos, tales como cartílago, hueso y estructuras compuestas de cartílago,⁸⁸ ligamento,⁸⁹ tendones⁹⁰ y menisco.⁹¹

También se han obtenido resultados alentadores con el uso de biorreactores para intentar formar

niques. The arthroscopic techniques have improved so much that there is little trauma and rehabilitation is accelerated. Implementing engineering techniques utilizing arthroscopic methods continues to be a challenge.

It must be pointed out that different authors have experimented with techniques based in chondrocytes' genetic modification, using different vectors and genes that codify for diverse growth factors' synthesis, trying to improve or optimize different chondral repair techniques.^{18,21,72,96-99} In order to determine if the chondrocyte implants are the ones that form the repair tissue, it is suggested the use of an adenovirus, which is a vector of the gene that codifies to express the green fluorescent protein (GFP), that can be discernible by flux cytometry and is used as a marker.

The different chondral repair techniques, in biodegradable materials, are giving promising results by means of construct implants of mesenchymal cells or chondrocytes in horses. Studies of different research groups,^{8,22,84} although of vanguard, still do not offer a long term evaluation to determine if the repair tissue is similar to the normal articular cartilage.

Referencias

1. Buckwalter JA. Articular cartilage injuries. Clin Orthop 2002;21:37.
2. Hurtig MB, Fretz PB, Doige CE, Schnurr DL. Effects of lesion size and location on equine articular cartilage repair. Can J Vet Res 1988;52:137-146.
3. Hamerman D. Osteoarthritis. Orthop Rev 1988;17:353-360.
4. Dingle JT. Cartilage maintenance in osteoarthritis: interaction of cytokines, NSAID and prostaglandins in articular cartilage damage and repair. J Rheumatol 1991;28 Suppl 1:30-37.
5. Aroen A, Loken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. Am J Sports Med 2004;32:211-215.
6. Stephen JO, White NA 2nd, McCormick WH, Cowles RR, Corley KT. Risk factors and prevalence of injuries in horses during various types of steeplechase races. J Am Vet Med Assoc 2003;223:1788-1790.
7. McIlwraith CW. Joint Disease in the Horse. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
8. Frisbie DD. Current and future treatments of equine joint disease. Proceedings of the American Association Equine Practitioners. Focus on Joints; 2004 July 22-24; Louisville (Ky) USA. Louisville (Ky): American Association Equine Practitioners; 2004:157-173.
9. Caron J. P. Principles and practices of joint disease treatment. In: Dyson S, editor. Diagnostis and management of lameness in the horse. Philadelphia: Elsevier Science, 2003:746-763.
10. Sharma B, Elisseeff JH. Engineering structurally organized cartilage and bone tissues. Ann Biomed Eng 2004;32:148-159.

por completo el tejido *in vitro* antes de implantarlo.^{26,30,38,89,91,92} El potencial para la aplicación de diferentes técnicas de ingeniería de tejidos en el campo de la ortopedia es incalculable. En el área de tejidos blandos se han realizado avances impresionantes; en el campo clínico se inició la utilización de células en cultivo para la reparación de lesiones condrales profundas en la rodilla, a partir del estudio publicado en 1994 por Britberg *et al.*⁷⁷ Actualmente, se realizan múltiples estudios clínicos para evaluar la utilidad de diferentes estructuras de polímeros, empleados para sustitución parcial de meniscos, cartílago, ligamentos, tendones, etc.⁹³⁻⁹⁵ Además, los factores de crecimiento para mejorar la consolidación ósea, estudiados tanto *in vitro* como *in vivo*, han demostrado que son capaces de inducir diferenciación de células mesenquimatosas en condrocitos.⁹⁶⁻⁹⁹

La cirugía ortopédica es líder en la aplicación clínica de la ingeniería de tejidos, En las dos últimas décadas, los cirujanos ortopédicos han implementado nuevas técnicas como alternativas para las superficies de carga articular, como los implantes recubiertos de cadera y la artroplastía de rodilla.¹⁰⁰ Se desarrollan continuamente nuevos procedimientos para la solución de problemas clínicos y con técnicas cada vez menos invasivas. Las técnicas artroscópicas han sido perfeccionadas hasta el punto de minimizar el trauma y acelerar la rehabilitación. Implementar técnicas de ingeniería de tejidos por medio de métodos artroscópicos sigue siendo un reto.

Cabe destacar que diversos autores han experimentado con técnicas que se basan en la modificación genética de los condrocitos, empleando diferentes vectores y genes que codifican la síntesis de diversos factores de crecimiento, con lo que se pretende mejorar u optimizar las distintas técnicas de reparación condral.^{18,21,72,96-99} Para determinar si los condrocitos implantados son efectivamente los que forman el tejido de reparación, se ha propuesto un adenovirus que es un vector del gen que codifica para la expresión de la proteína verde fluorescente (GFP), la cual es observable por medio de la citometría de flujo y se utiliza como marcador.

Las diferentes técnicas de reparación condral en materiales biodegradables están dando resultados prometedores por medio de implantes de constructos de células mesenquimatosas o condrocitos en caballos. Los estudios de los diferentes grupos de investigación^{8,22,84} aunque son de vanguardia, aún no ofrecen una evaluación a largo plazo para determinar que se trata de un tejido de reparación semejante al cartílago articular normal.

11. Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, Evans CH, McIlwraith CW. Treatment of experimental equine osteoarthritis by *in vivo* delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Ther* 2002;9:12-20.
12. Yang GY, Lu SB, Wang JF. [Long-term clinical observation on the repair of large articular cartilage defects of the hip and the knee with free autogenous periosteum]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2004;18:8-11.
13. We R. Healing of articular cartilage in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1970;157:1471-1479.
14. Otto WR, Rao J. Tomorrow's skeleton staff: mesenchymal stem cells and the repair of bone and cartilage. *Cell Prolif* 2004;37:97-110.
15. Frisbie DD, Oxford JT, Southwood L, Trotter GW, Rodkey WG, Steadman JR, *et al*. Early events in cartilage repair after subchondral bone microfracture. *Clin Orthop* 2003;407:215-227.
16. Morris EA, Treadwell BV. Effect of interleukin 1 on articular cartilage from young and aged horses and comparison with metabolism of osteoarthritic cartilage. *Am J Vet Res* 1994;55:138-146.
17. Mitchell C, Riley CB. Evaluation and treatment of an adult Quarter horse with an unusual fracture of the humerus and septic arthritis. *Can Vet J* 2002;43:120-122.
18. Lee JW, Qi WN, Scully SP. The involvement of beta1 integrin in the modulation by collagen of chondrocyte-response to transforming growth factor-beta1. *J Orthop Res* 2002;20:66-75.
19. Gough MR, Munroe GA, Mayhew G. Diffusion of mepivacaine between adjacent synovial structures in the horse. Part 2: tarsus and stifle. *Equine Vet J* 2002;34:85-90.
20. Fuller CJ, Ghosh P, Barr AR. Plasma and synovial fluid concentrations of calcium pentosan polysulphate achieved in the horse following intramuscular injection. *Equine Vet J* 2002;34:61-64.
21. Frisbie DD, Nixon AJ. Insulin-like growth factor 1 and corticosteroid modulation of chondrocyte metabolic and mitogenic activities in interleukin 1-conditioned equine cartilage. *Am J Vet Res* 1997; 58: 524-530.
22. Litzke LE, Wagner E, Baumgaertner W, Hetzel U, Josimovic-Alasevic O, Libera J. Repair of extensive articular cartilage defects in horses by autologous chondrocyte transplantation. *Ann Biomed Eng* 2004;32:57-69.
23. Farmer JM, Martin DF, Boles CA, Curl WW. Chondral and osteochondral injuries. Diagnosis and management. *Clin Sports Med* 2001;20:299-319.
24. Elders MJ. The increasing impact of arthritis on public health. *J Rheumatol* 2000;60 Suppl 1:6-8.
25. Maiotti M, Monteleone G, Tarantino U, Fasciglione GF, Marini S, Coletta M. Correlation between osteoarthritic cartilage damage and levels of proteinases and proteinase inhibitors in synovial fluid from the knee joint. *Arthroscopy* 2000;16:522-526.
26. Hunziker EB. Biologic repair of articular cartilage. Defect models in experimental animals and matrix requirements. *Clin Orthop Relat Res* 1999;367 (Suppl 1):135-146.
27. Qiu YS, Shahgaldi BF, Revell WJ, Heatley FW. Observations of subchondral plate advancement during osteochondral repair: a histomorphometric and mechanical study in the rabbit femoral condyle. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:810-820.
28. Hunziker EB. Removal of proteoglycans from the surface of defects in articular cartilage transiently enhances coverage by repair cells. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:144-150.
29. Hunziker EB. Articular cartilage repair: are the intrinsic biological constraints undermining this process insuperable? *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:15-28.
30. Hunziker EB. Articular cartilage repair: problems and perspectives. *Biorheology* 2000;37:163-164.
31. Hunziker EB. Growth-factor-induced healing of partial-thickness defects in adult articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:22-32.
32. Breinan HA, Minas T, Hsu HP, Nehrer S, Sledge CB, Spector M. Effect of cultured autologous chondrocytes on repair of chondral defects in a canine model. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1439-1451.
33. Hunziker EB, Quinn TM. Surgical removal of articular cartilage leads to loss of chondrocytes from cartilage bordering the wound edge. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85A Suppl 2:85-92.
34. Firth EC. Current State of Prevention of Equine Joint Injuries. Proceedings of the American Association Equine Practitioners. Focus on Joints; 2004 Julio 22-24; Louisville (Ky) USA. Louisville (Ky): American Association Equine Practitioners, 2004:203-219.
35. Johnstone B, Yoo J. Mesenchymal cell transfer for articular cartilage repair. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1:915-921.
36. Frisbie DD, Trotter GW, Powers BE, Rodkey WG, Steadman JR, Howard RD, *et al*. Arthroscopic subchondral bone plate microfracture technique augments healing of large chondral defects in the radial carpal bone and medial femoral condyle of horses. *Vet Surg* 1999;28:242-255.
37. Torzilli PA, Grigieni R, Borrelli J Jr, Helfet DL. Effect of impact load on articular cartilage: cell metabolism and viability, and matrix water content. *J Biomech Eng* 1999;121:433-441.
38. Buckwalter JA. Orthopaedics. Healing of bones, cartilages, tendons, and ligaments: a new era. *Lancet* 1996;348 Suppl 1:1118.
39. Hauselmann HJ. Lesions of articular cartilage and their treatment. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:1911-1924.
40. Hunziker EB, Driesang IM, Saager C. Structural barrier principle for growth factor-based articular cartilage repair. *Clin Orthop Rel Res* 2001;391 Suppl 1:182-189.
41. Hunziker EB. Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:721-733.
42. Hung CT, Mauck RL, Wang CC, Lima EG, Ateshian GA. A paradigm for functional tissue engineering of articular cartilage via applied physiologic deformational loading. *Ann Biomed Eng* 2004;32:35-49.
43. Breinan HA, Martin SD, Hsu HP, Spector M. Healing

- of canine articular cartilage defects treated with microfracture, a type-II collagen matrix, or cultured autologous chondrocytes. *J Orthop Res* 2000;18:781-789.
44. Breinam H, Minas T, Hsu HP, Nehrer S, Shortkroff S, Spector M. Autologous chondrocyte implantation in a canine model: change in composition of reparative tissue with time. *J Orthop Res* 2001;19:482-492.
 45. Haggart GE, Hammond G. Treatment of degenerative arthritis of the hip joint in older patients. *Surg Clin North Am* 1954;99:829-837.
 46. Insall J. The Pridie debridement operation for osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 1974:61-67.
 47. DePalma AF, McKeever CD, Subin DK. Process of repair of articular cartilage demonstrated by histology and autoradiography with tritiated thymidine. *Clin Orthop Relat Res* 1966;48:229-242.
 48. Goodrich LR, Nixon AJ, Fubini SL, Ducharme NG, Fortier LA, Warnick LD *et al.* Epidural morphine and detomidine decreases postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. *Vet Surg* 2002;31:232-239.
 49. Howard RD, McIlwraith CW, Trotter GW. Arthroscopic surgery for subchondral cystic lesions of the medial femoral condyle in horses: 41 cases (1988-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:842-850.
 50. Roth JE, Nixon AJ, Gantz VA, Meyer D, Mohammed H. Pulsed carbon dioxide laser for cartilage vaporization and subchondral bone perforation in horses. Part I: Technique and clinical results. *Vet Surg* 1991;20:190-199.
 51. Nixon AJ, Krook LP, Roth JE, King JM. Pulsed carbon dioxide laser for cartilage vaporization and subchondral bone perforation in horses. Part II: Morphologic and histochemical reactions. *Vet Surg* 1991;20:200-208.
 52. Vachon AM, McIlwraith CW, Trotter GW, Norrdin RW, Powers BE. Morphologic study of repair of induced osteochondral defects of the distal portion of the radial carpal bone in horses by use of glued periosteal autografts. *Am J Vet Res* 1991;52:317-327.
 53. Shamis LD, Bramlage LR, Gabel AA, Weisbrode S. Effect of subchondral drilling on repair of partial-thickness cartilage defects of third carpal bones in horses. *Am J Vet Res* 1989;50:290-295.
 54. McIlwraith CW, Vachon A. Review of pathogenesis and treatment of degenerative joint disease. *Equine Vet J* 1988;6 Suppl 1:3-11.
 55. Vachon A, Bramlage LR, Gabel AA, Weisbrode S. Evaluation of the repair process of cartilage defects of the equine third carpal bone with and without subchondral bone perforation. *Am J Vet Res* 1986;47:2637-2645.
 56. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty: a review. *Clin Orthop Relat Res* 2001;391(Suppl 1):306-317.
 57. Nehrer S, Spector M, Minas T. Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clin Orthop* 1999;365:149-162.
 58. Menche DS, Frenkel SR, Blair B, Watnik NF, Toolan BC, Yaghoobian RS, *et al.* A comparison of abrasion burr arthroplasty and subchondral drilling in the treatment of full-thickness cartilage lesions in the rabbit. *Arthroscopy* 1996;12:280-286.
 59. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:532-553.
 60. McIlwraith CW. Joint resurfacing: attempts at repairing articular cartilage defects. In: Trotter GW, editor. *Joint Disease in the horse*. Philadelphia: WB Saunders; 1996:317-334.
 61. Kold SE, Hickman J, Melsen F. An experimental study of the healing process of equine chondral and osteochondral defects. *Equine Vet J* 1986;18:18-24.
 62. Vachon A, McIlwraith CW, Trotter GW, Norrdin RW, Powers BE. Neochondrogenesis in free intra-articular, periosteal, and perichondrial autografts in horses. *Am J Vet Res* 1989;50:1787-1794.
 63. O'Driscoll SW, Fitzsimmons JS. The role of periosteum in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res* 2001;Suppl 391:190-207.
 64. Vachon AM, McIlwraith CW, Powers BE, McFadden PR, Amiel D. Morphologic and biochemical study of sternal cartilage autografts for resurfacing induced osteochondral defects in horses. *Am J Vet Res* 1992;53:1038-1047.
 65. Desjardins MR, Hurtig MB, Palmer NC. Incorporation of fresh and cryopreserved bone in osteochondral autografts in the horse. *Vet Surg* 1991;20:446-452.
 66. Desjardins MR, Hurtig MB, Palmer NC. Heterotopic transfer of fresh and cryopreserved autogenous articular cartilage in the horse. *Vet Surg* 1991;20:434-445.
 67. Scott GS, Crawford WH, Colahan PT. Arthroscopic findings in horses with subtle radiographic evidence of osteochondral lesions of the medial femoral condyle: 15 cases (1995-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2004;224:1821-1826.
 68. Frisbie DD, Kawcak CE, Baxter GM, Trotter GW, Powers BE, Lassen E *et al.* Effects of 6alpha-methylprednisolone acetate on an equine osteochondral fragment exercise model. *Am J Vet Res* 1998;59: 1619-1628.
 69. Norrdin RW, Kawcak CE, Capwell BA, McIlwraith CW. Subchondral bone failure in an equine model of overload arthrosis. *Bone* 1998;22:133-139.
 70. Bodo G, Hangody L, Szabo Z, Peham C, Schinzel M, Girtler D *et al.* Arthroscopic autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of subchondral cystic lesion in the medial femoral condyle in a horse. *Acta Vet Hung* 2000;48:343-354.
 71. Bodo G, Kaposi AD, Hangody L, Toth J, Bakos Z, Lukacs Z *et al.* The surgical technique and the age of the horse both influence the outcome of mosaicplasty in a cadaver equine stifle model. *Acta Vet Hung* 2001;49:111-116.
 72. Fortier LA, Mohammed HO, Lust G, Nixon AJ. Insulin-like growth factor-I enhances cell-based repair of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:276-288.
 73. Pollok JM, Ibarra C, Vacanti JP. A new method of xenotransplantation using autologous cartilage as an immunoisolation barrier for the transplantation of xenogeneic islets of Langerhans. *Transplant Proc* 1997;29:909-911.

74. Hurtig M, Pearce S, Warren S, Kalra M, Miniaci A. Arthroscopic mosaic arthroplasty in the equine third carpal bone. *Vet Surg* 2001;30:228-239.
75. Bodo G. Management of subchondral cystic lesions with osteochondral grafts. Proceedings of the American Association Equine Practitioners. Focus on Joints; 2004 Julio 22-24; Louisville (Ky) USA. Louisville (Ky): American Association Equine Practitioners, 2004:200-201.
76. Pollok JM, Ibarra C, Broelsch CE, Vacanti J. [Immunolocalization of xenogenic islands of Langerhans in a tissue engineered autologous cartilage capsule]. *Zentralbl Chir* 1998;123:830-833.
77. 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;331:889-895.
78. Brittberg M, Tallheden T, Sjogren-Jansson B, Lindahl A, Peterson L. Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair: an update. *Clin Orthop* 2001;391(Suppl 1):337-348.
79. Hutmacher D. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials* 2000;21:2529-2543.
80. Arevalo-Silva CA, Cao Y, Vacanti M, Weng Y, Vacanti CA, Eavey RD. Influence of growth factors on tissue-engineered pediatric elastic cartilage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1234-1238.
81. Arevalo-Silva CA, Eavey RD, Cao Y, Vacanti M, Weng Y, Vacanti CA. Internal support of tissue-engineered cartilage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1448-1452.
82. Arevalo-Silva CA, Cao Y, Weng Y, Vacanti M, Rodriguez A, Vacanti CA *et al.* The effect of fibroblast growth factor and transforming growth factor- β on porcine chondrocytes and tissue-engineered autologous elastic cartilage. *Tissue Eng* 2001;7(1):81-88.
83. Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, Upton J, Vacanti CA. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:297-302; discussion 303-304.
84. Fortier LA, Deak MM, Semevolos SA, Cerione RA. Insulin-like growth factor-I diminishes the activation status and expression of the small GTPase Cdc42 in articular chondrocytes. *J Orthop Res* 2004;22:436-445.
85. Nehrer S, Breinan H, Ramappa A, Hsu HP, Minas T, Shortkroff S *et al.* Chondrocyte-seeded collagen matrices implanted in a chondral defect in a canine model. *Biomaterials* 1998;19:2313-2328.
86. Langer R. Biomaterials in drug delivery and tissue engineering: one laboratory's experience. *Acc Chem Res* 2000;33:94-101.
87. Cao YL, Lach E, Kim TH, Rodriguez A, Arevalo CA, Vacanti CA. Tissue-engineered nipple reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:2293-2298.
88. Vacanti CA, Vacanti JP. The science of tissue engineering. *Orthop Clin North Am* 2000;31:351-356.
89. Koski SR. Tissue/engineered ligament: cells, matrix, and growth factors. *Orthop Clin North Am* 2000;31:437-452.
90. Cao Y, Vacanti JP, Ma X, Paige KT, Upton J, Chohaniski Z *et al.* Generation of neo-tendon using synthetic polymers seeded with tenocytes. *Transplant Proc* 1994;26:3390-3392.
91. Ibarra C. Tissue engineering meniscus: cells and matrix. *Orthop Clin North Am* 2000;31:411-418.
92. Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:432-463.
93. Elisseeff JH, Lee A, Kleinman HK, Yamada Y. Biological response of chondrocytes to hydrogels. *Ann N Y Acad Sci* 2002;961:118-122.
94. Caterson EJ, Li WJ, Nesti LJ, Albert T, Danielson K, Tuan RS. Polymer/alginate amalgam for cartilage-tissue engineering. *Ann N Y Acad Sci* 2002;961:134-138.
95. Bryant SJ, Anseth KS. Hydrogel properties influence ECM production by chondrocytes photoencapsulated in poly(ethylene glycol) hydrogels. *J Biomed Mater Res* 2002;59:63-72.
96. Shuler FD, Georgescu HI, Niyibizi C, Studer RK, Mi Z, Johnstone B *et al.* Increased matrix synthesis following adenoviral transfer of a transforming growth factor β 1 gene into articular chondrocytes. *J Orthop Res* 2000;18:585-592.
97. Murphy JM, Dixon K, Beck S, Fabian D, Feldman A, Barry F. Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:704-713.
98. Shuler FD, Niyibizi C, Studer RK, Mi Z, Johnstone B, Robbins RD *et al.* Related Articles, Increased matrix synthesis following adenoviral transfer of a transforming growth factor β 1 gene into articular chondrocytes. *J Orthop Res* 2000;18:585-592.
99. Smith P, Shuler FD, Georgescu HI, Guivizzanni SC, Johnstone B, Niyibizi C *et al.* Genetic enhancement of matrix synthesis by articular chondrocytes: comparison of different growth factor genes in the presence and absence of interleukin-1. *Arthritis Rheum* 2000;43:1156-1164.
100. Maloney J. The clinician's prospective on tissue engineering. In: Sandell LJ, editor. *Tissue Engineering in musculoskeletal clinical practice*. Santa Fe: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2004:33-39.