

4. RESULTADOS

4.1 COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS

Además de las complicaciones referidas, que obligaron a desechar siete conejos para la valoración final de resultados, se produjeron otras consideradas menores y que permitieron la inclusión de los animales que las sufrieron en el grupo final de estudio. Dichas complicaciones fueron las siguientes:

- 1- Erosión superficial del cartílago adyacente al defecto como consecuencia del deslizamiento de la trefina en el momento de realizar el defecto osteocondral. (Especímenes MAI110, MAI120, MAI400 y MCP600).
- 2- Dehiscencia postoperatoria de herida (Especímenes MAI120, MCP140 y MCP380). En todos estos casos la dehiscencia fue menor de 0.5 cms. Y cerró espontáneamente por segunda intención sin necesidad de reintervención para cierre diferido.

En ningún caso se produjo despegamiento del injerto de periostio, luxación de rótula o fractura, complicaciones descritas en otros trabajos.

4.2 RESULTADOS A LAS 8 SEMANAS

Siete conejos de un total de cincuenta fueron desechados para la valoración de resultados, dos por muerte, uno por parálisis del nervio ciático secundaria a la inyección intramuscular del anestésico y fractura de femur contralateral sufrida en el aparato de MCP, dos por anquilosis articular precoz, uno por artritis séptica y uno por malposición del defecto en el surco patelar a consecuencia de una mala técnica quirúrgica. Cuarenta y tres conejos, por lo tanto, fueron considerados aptos para estudio, de los cuales 22 correspondían al grupo de MAI y 21 al grupo de MCP.

4.2.1 RESULTADOS MACROSCÓPICOS

En los resultados macroscópicos se valoró el aspecto macroscópico de la articulación (presencia de derrame, adherencias, estado de la sinovial), las características del tejido neoformado (coloración, adhesión al cartílago adyacente y altura con respecto a éste) y el rango de movilidad de la rodilla.

Aspecto macroscópico

El aspecto macroscópico fue considerado como bueno (2 puntos) en todas las rodillas control y en 28 (65.1%) de las rodillas intervenidas, de las cuales 12 correspondieron al grupo de MAI (54.4% de los MAI operados) y 16 al grupo de MCP (76.1% de los MCP operados).

En 12 rodillas (27.9%) las características macroscópicas fueron clasificadas como regulares (1 punto), de las cuales 8 (36.3%) pertenecían al grupo de MAI y 4 (19%) al grupo de MCP.

Tres casos (6.9%) presentaron un mal resultado (0 puntos), dos de ellos (9%) fueron rodillas MAI y uno (4.7%) MCP.

La puntuación media correspondiente a los resultados macroscópicos en rodillas operadas fue de 1.45 puntos en el grupo MAI y de 1.71 puntos en el grupo MCP.

	BIEN	REGULAR	MAL
MAI	12	8	2
MCP	16	4	1

Tabla 1: Resultados macroscópicos de las rodillas intervenidas.

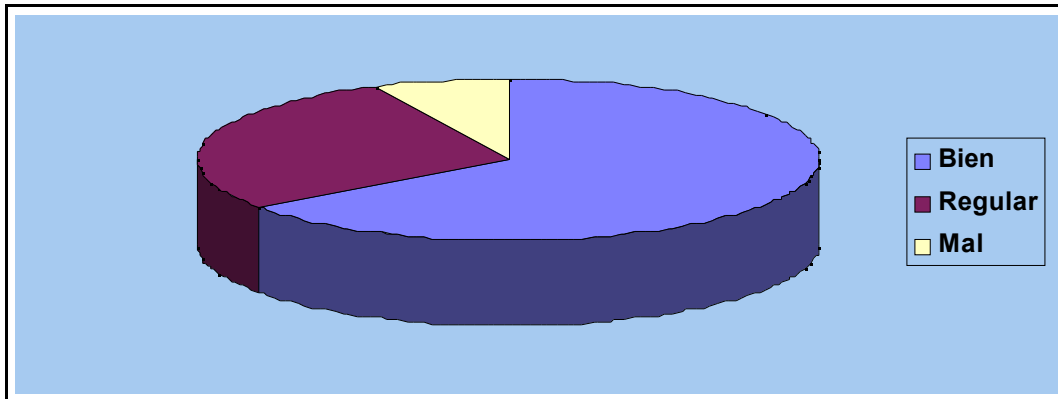


Figura 46: Distribución de resultados macroscópicos en las rodillas operadas.



Figura 47: Distribución de resultados macroscópicos en rodillas operadas del grupo MAI.

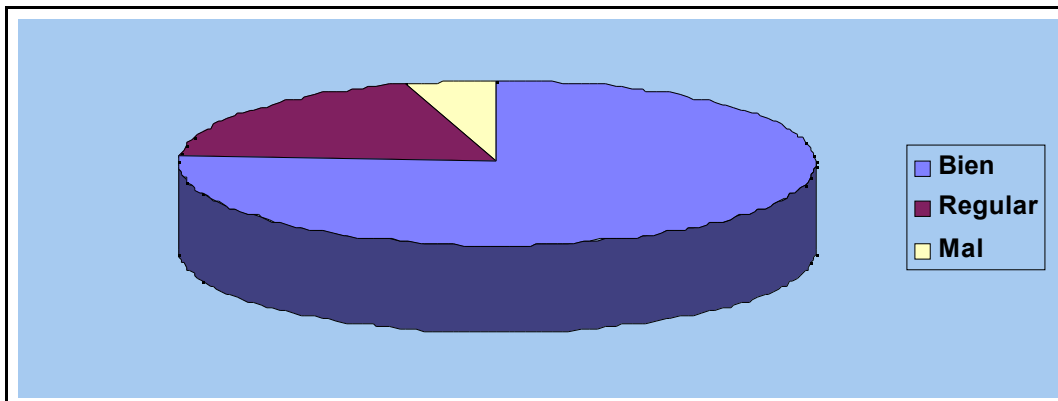


Figura 48: Distribución de resultados macroscópicos en rodillas operadas del grupo MCP.

Movilidad

Todas las rodillas control presentaron una movilidad normal. Cuarenta y una de las rodillas intervenidas (95.3%) mostraban buena movilidad (3 puntos). De ellas, 20 (90.9%) eran MAI y 21 (100%) MCP. En un caso (4.5%), correspondiente al grupo de MAI, la movilidad fue registrada como regular (2 puntos), debido a un déficit de extensión de 25°. Sólo apareció un caso

(4.5%) de mala movilidad articular (0 puntos) correspondiente al espécimen MAI 43 O (arco de movimiento menor de 100°).

La puntuación media correspondiente a la movilidad en rodillas operadas fue de 1.86 puntos en el grupo MAI y de 2 puntos en el grupo MCP.

	BIEN	REGULAR	MAL
MAI	20	1	1
MCP	21	0	0

Tabla2: Resultados Arco de movilidad articular en rodillas operadas.

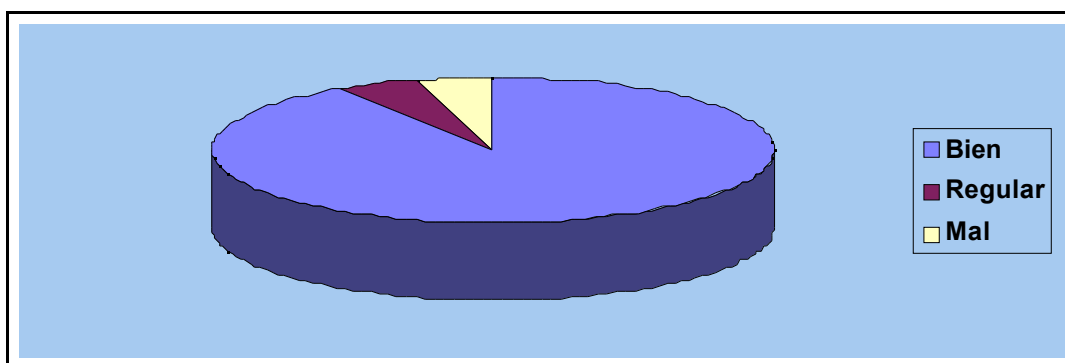


Figura 49: Distribución de resultados de movilidad articular en el grupo MAI operado.

Correlación resultados macroscópicos - complicaciones

De los cuatro casos en los que se produjo una erosión superficial del cartílago adyacente al defecto, únicamente en uno (MAI110), el resultado macroscópico fue clasificado como malo, siendo bueno en los tres restantes, por lo que no se ha considerado este defecto técnico como un factor excluyente para el análisis final.

Las dehiscencias postoperatorias de herida aparecieron en tres casos 48 horas después de la cirugía. En todos ellos fueron debidas a mordedura por el propio animal. Sólo en uno de ellos (MCP140) se objetivó un mal resultado macroscópico, por lo cual todos ellos fueron considerados aptos para estudio.

CONEJO	MACROSCOPIA	MOVILIDAD
MAI110	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MAI120	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP130	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP140	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2Puntos)
MAI150	MAL (0 Puntos)	REGULAR (1 Punto)
MAI160	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)

MAI170	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI180	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI190	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MCP200	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MCP240	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP250	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI270	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI280	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI290	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MAI310	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MAI330	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI340	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MAI350	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI360	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP380	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI390	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MAI400	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP410	MAL (0 Puntos)	BIEN (2 Puntos)

Tabla 3: Resultados macroscópicos y de movilidad en rodillas intervenidas.

CONEJO	MACROSCOPIA	MOVILIDAD
MAI420	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MAI430	MAL (0 Puntos)	MAL (0 Puntos)
MAI440	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MCP450	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP460	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP470	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI480	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI490	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP500	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MCP510	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP520	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP530	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP540	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2Puntos)
MCP550	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP560	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP570	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MCP580	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP590	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)

MCP600	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
--------	-----------------	-----------------

Tabla 3 (Continuación): Resultados macroscópicos y de movilidad en rodillas intervenidas.

4.2.2 HISTOLOGÍA DESCRIPTIVA

Tipo de tejido predominante

El total de las muestras control presentaban un cartílago articular normal. En 30 de las 43 rodillas intervenidas (69.7%), el tejido predominante fue de características hialinas (4 puntos), con una distribución de 15 especímenes pertenecientes al grupo MAI (68.1%) y 15 (71.4%) del grupo MCP.

En 5 casos (11.6%), 3 MAI (13.6%) y 2 MCP (9.5%), apareció un tejido fibrocartilaginoso (2 puntos).

Ocho muestras (18.6%) presentaban tejido fibroso (0 puntos) rellenando el defecto. Cuatro (18.1%) eran del grupo MAI y 4 (19%) del grupo MCP.

	Cartílago Hialino	Fibrocartílago	Tejido fibroso
MAI	15	3	4
MCP	15	2	4

Tabla 4: Tipo de tejido predominante en rodillas operadas.

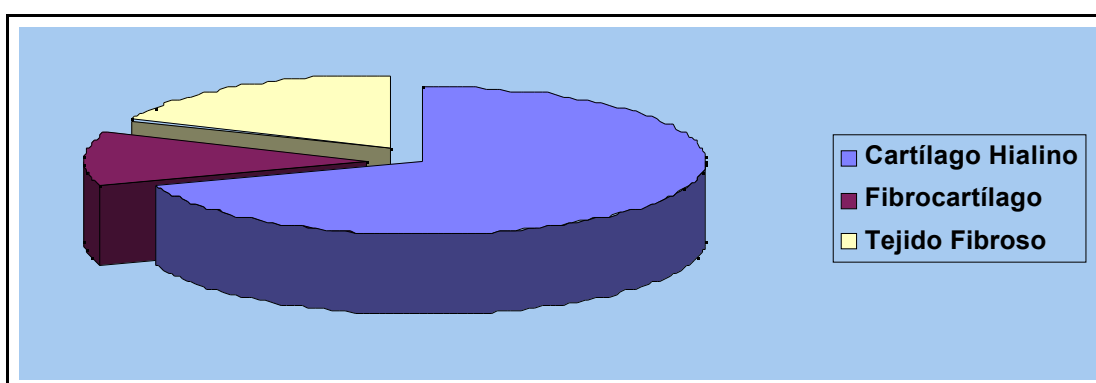


Figura 50: Distribución de tipo de tejido predominante en rodillas intervenidas.

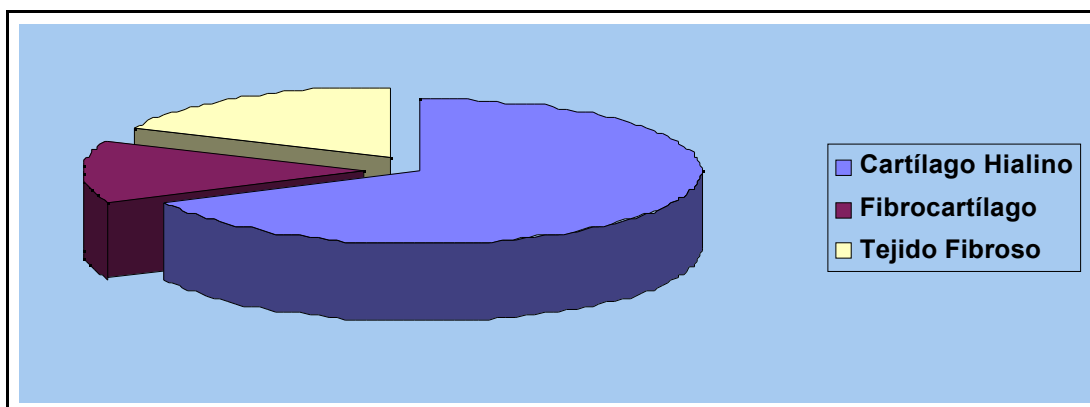


Fig 51: Tipo de tejido predominante en el grupo MAI operado.

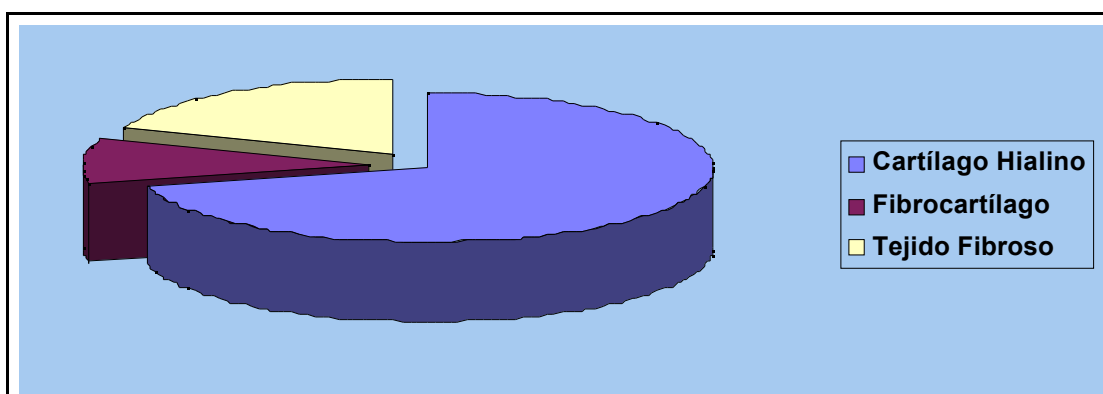


Fig 52: Tipo de tejido predominante en el grupo MCP operado.

Regularidad de la superficie

La regularidad de la superficie fue lisa e intacta en todas las rodillas control. Veintiséis (60.4%) de los 43 casos intervenidos presentaban una superficie lisa e intacta (2 puntos), 10 (23.2%) mostraban laminación horizontal superficial o fisuras menores (1 punto) y 7 (16.2%) disrupción completa o fibrilación (0 puntos).

Dentro del grupo MAI, 11 rodillas intervenidas (50%) obtuvieron 2 puntos, 7 (31.8%) obtuvieron 1 punto y 4 (18.1%) obtuvieron 0 puntos.

En el grupo MCP la distribución fue la siguiente: 15 rodillas (71.4%) 2 puntos, 3 rodillas (14.2%) 1 punto y 3 rodillas (14.2%) 0 puntos.

	Superficie lisa e intacta	Laminación horizontal o fisuras menores	Disrupción completa incluyendo fibrilación
MAI	11	7	4
MCP	15	3	3

Tabla 5: Regularidad de la superficie del tejido regenerado en rodillas operadas.

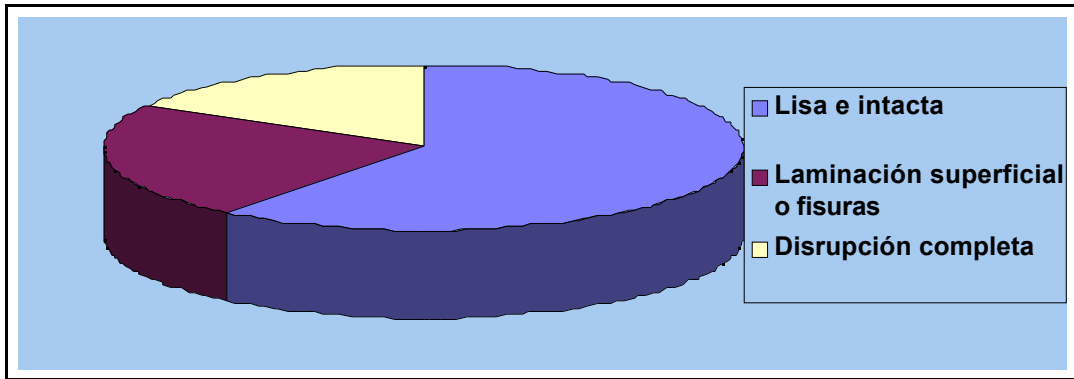


Figura 53: Distribución de la regularidad de la superficie del tejido regenerado en rodillas operadas.

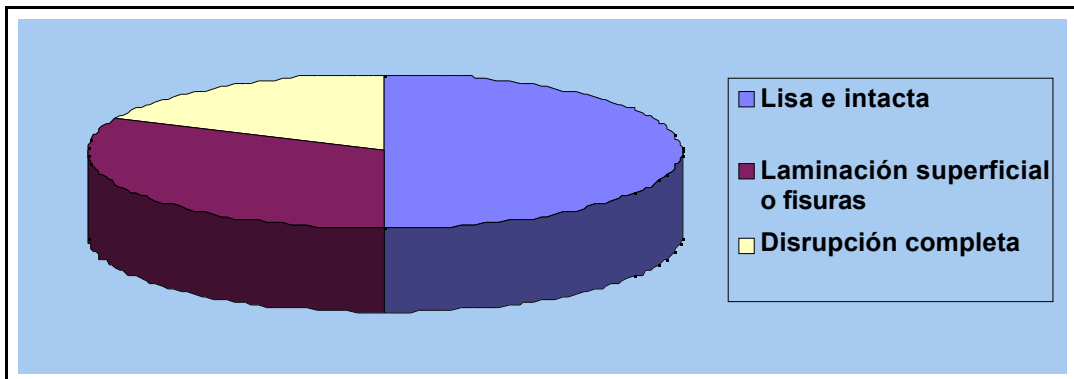


Figura 54: Regularidad de la superficie del tejido regenerado en el grupo MAI operado.

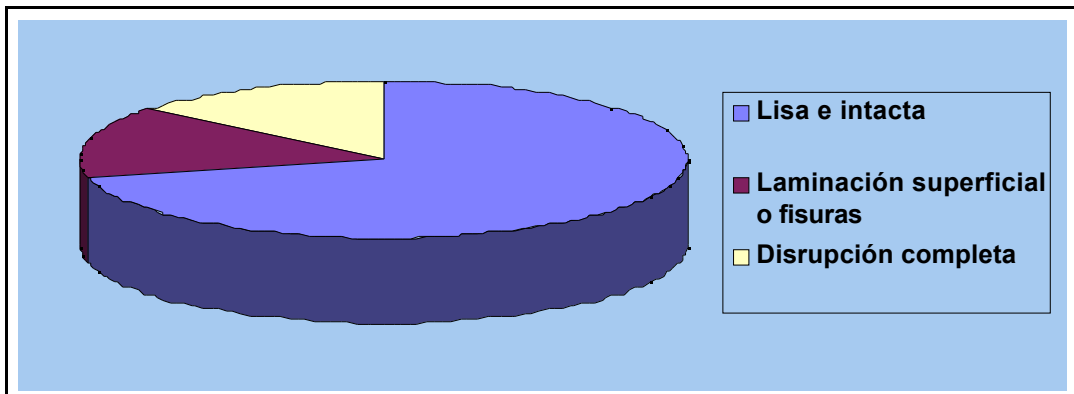


Figura 55: Regularidad de la superficie del tejido regenerado en el grupo MCP operado.

Nivel del tejido neoformado

El tejido de reparación presentaba una altura igual a la del cartílago circundante (2 puntos) en todos los especímenes control y en 21 de las muestras operadas (48.8%). En 15 de ellas (34.8%) se hallaba sobreelevado (1 punto) y en 7 (16.2%) estaba deprimido (0 puntos), con una altura menor que el cartílago articular normal.

De las muestras clasificadas con 2 puntos, 9 (40.9%) correspondían al grupo MAI y 12 (57.1%) al grupo MCP. De las clasificadas con 1 punto, 9 (40.9%) pertenecían al grupo MAI y 6 (28.5%) al grupo MCP. De las clasificadas con 0 puntos, 4 (18.1%) eran MAI y 3 (14.2%) MCP.

	Nivelado	Sobreelevado	Deprimido
MAI	9	9	4
MCP	12	6	3

Tabla 6: Nivel del tejido en rodillas operadas.

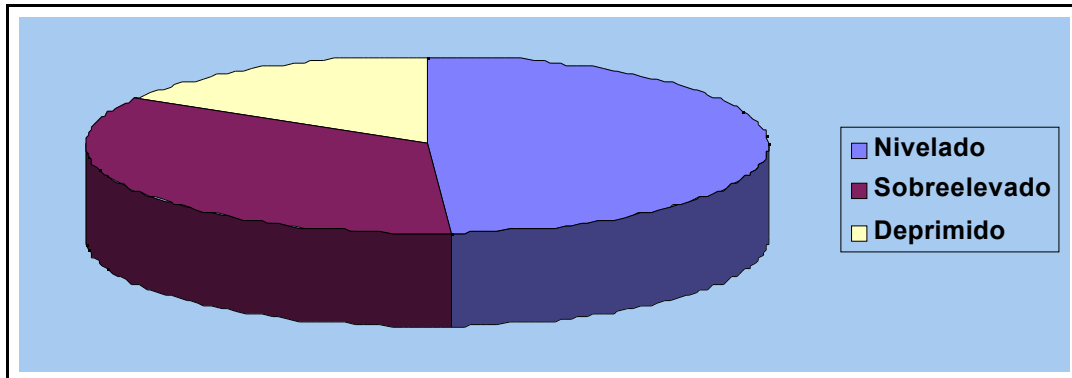


Figura 55: Nivel del tejido neoformado en los especímenes intervenidos.

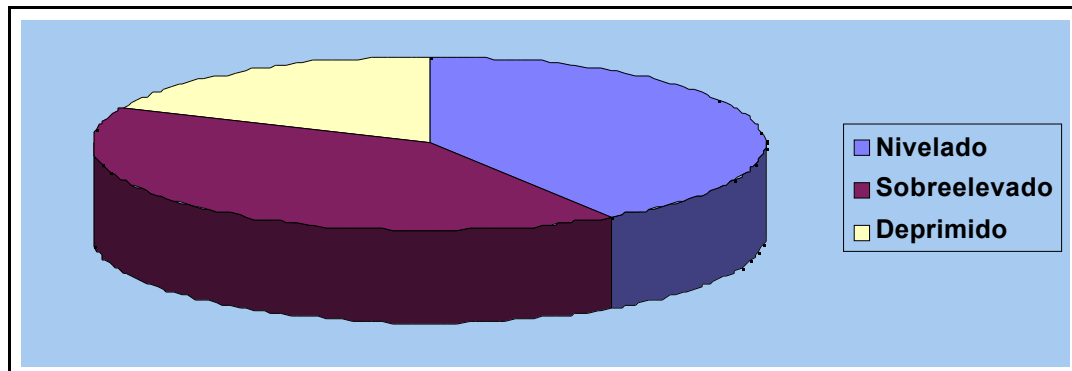


Figura 56: Nivel del tejido neoformado en el grupo MAI operado.

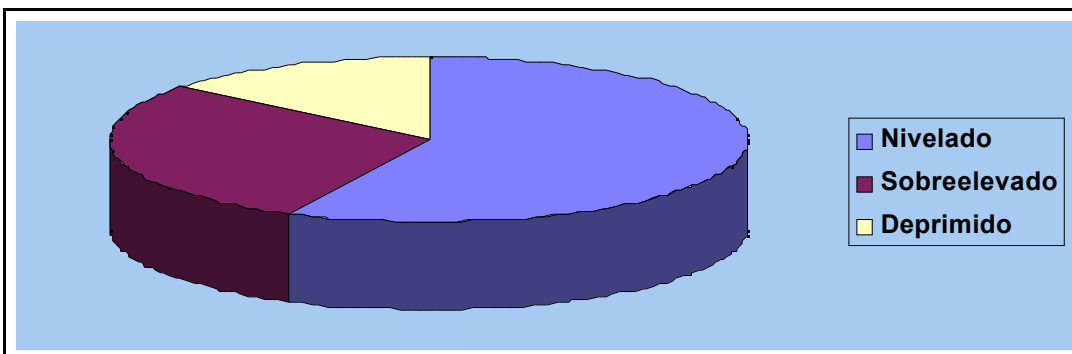


Figura 57: Nivel del tejido neoformado en el grupo MCP operado.

Integridad estructural

La estructura del tejido de reparación fue normal (2 puntos) en todos los casos control y en 29 casos operados (67.4%). Se objetivó disrupción parcial (1 punto) en 10 (23.2%) y desintegración severa (0 puntos) en 4 (9.3%). 13 rodillas operadas del grupo MAI (59%) y 16 del grupo MCP (76.1%) presentaban una estructura normal. Siete MAI (31.8%) y 3 MCP (14.2%) presentaban ligera disrupción y 2 (9%) MAI y 2 (9.5%) MCP presentaban desintegración severa.

	Normal	Ligera disrupción	Desintegración severa
MAI	13	7	2
MCP	16	3	2

Tabla7: Integridad estructural del tejido de reparación en rodillas operadas.

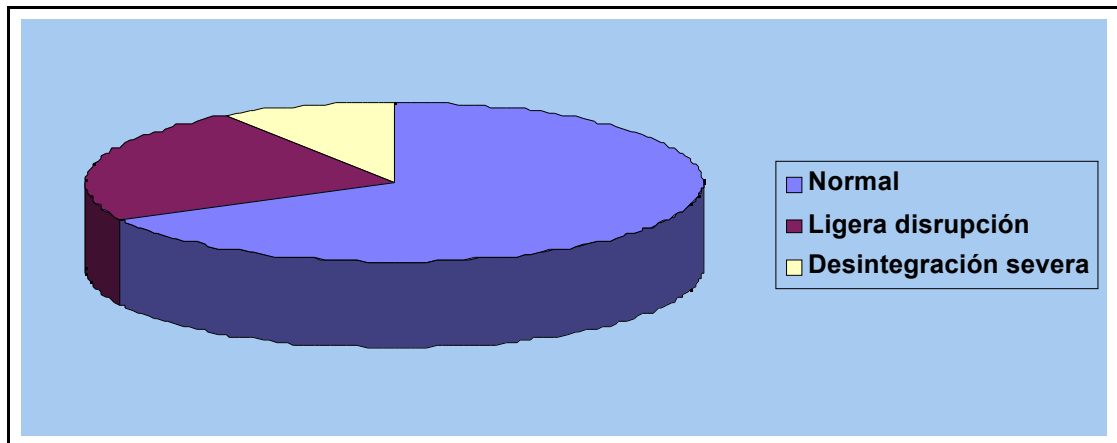


Figura 58: Integridad estructural en rodillas operadas.

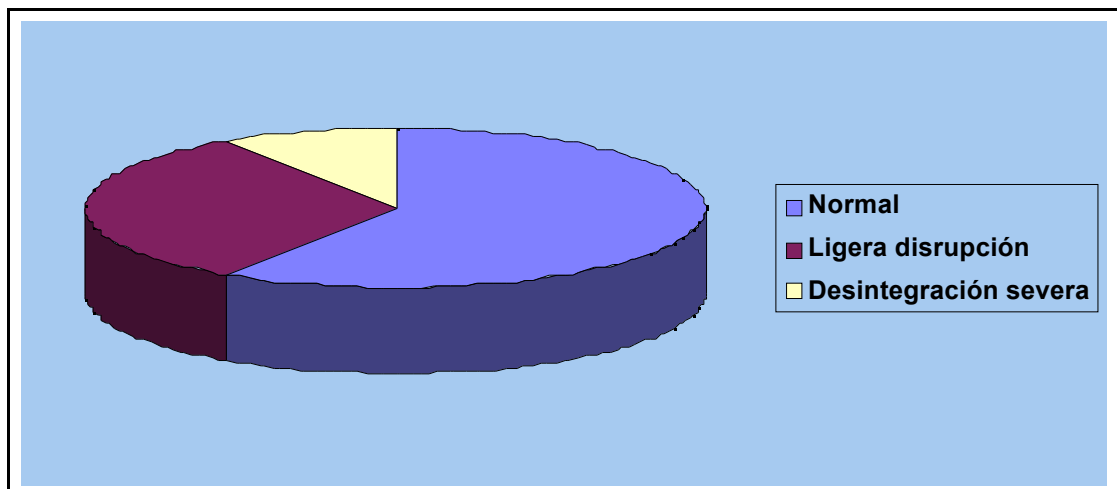


Figura 59: Integridad estructural en el grupo MAI operado.

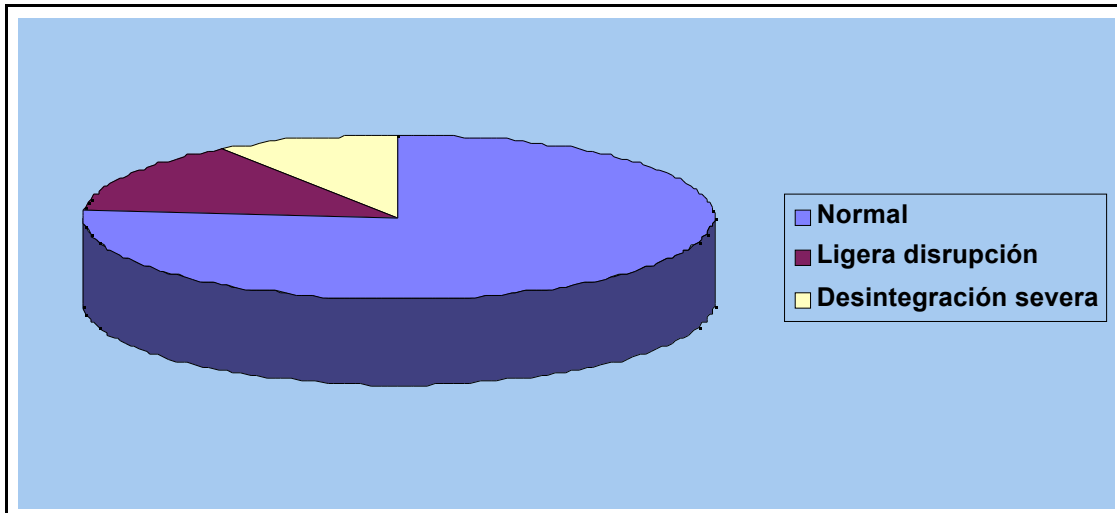


Figura 60: Integridad estructural en el grupo MCP operado.

Unión al cartílago adyacente

En 27 de las rodillas operadas (62.7%) la unión al cartílago adyacente fue completa, al igual que en la totalidad de las rodillas control. En 16 casos (37.2%) la unión fue parcial y en ninguno existió un gap completo entre tejido regenerado y cartílago adyacente.

12 de las muestras MAI (54.5%) y 15 pertenecientes al grupo MCP (71.4%) presentaban una unión completa del tejido regenerado al cartílago normal. La adhesión parcial se objetivó en 10 rodillas MAI (45.4%) y en 6 rodillas MCP (28.5%).

	Completa	Parcial	Ninguna
MAI	12	10	0
MCP	15	6	0

Tabla 8: Unión del tejido de reparación al cartílago circundante en rodillas operadas.

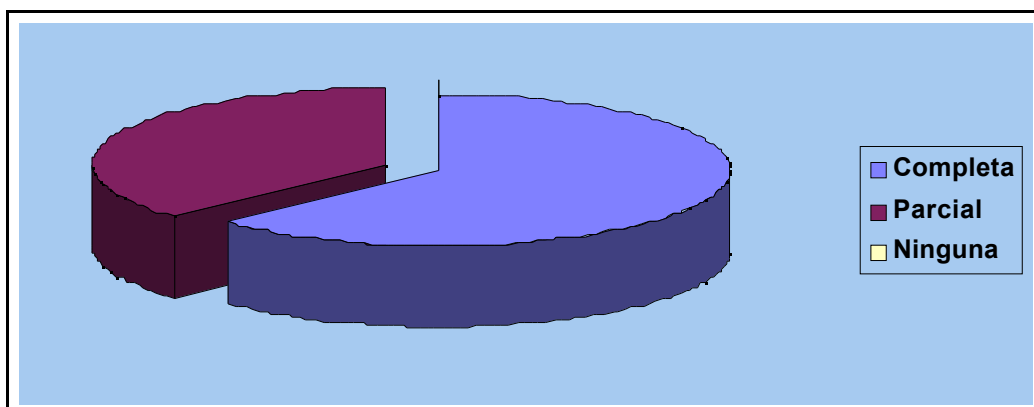


Figura 61: Unión del tejido de reparación al cartílago circundante en rodillas operadas.

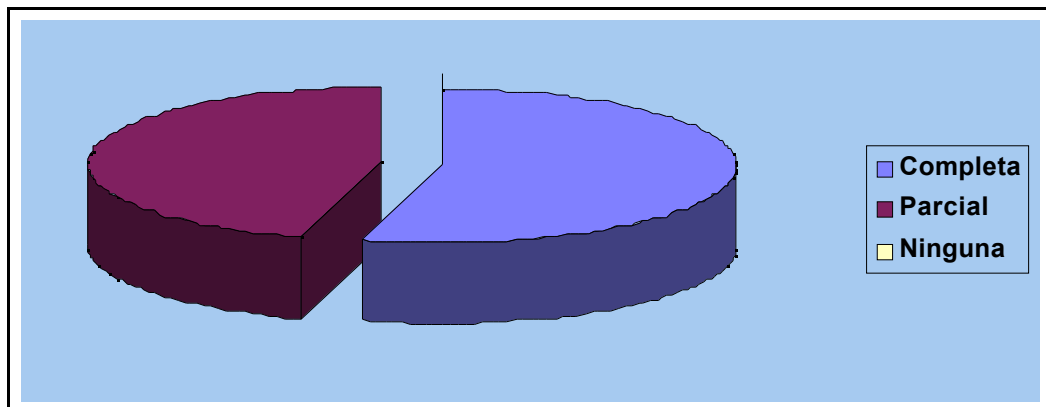


Figura 62: Unión del tejido de reparación al cartilago circundante en el grupo MAI operado.

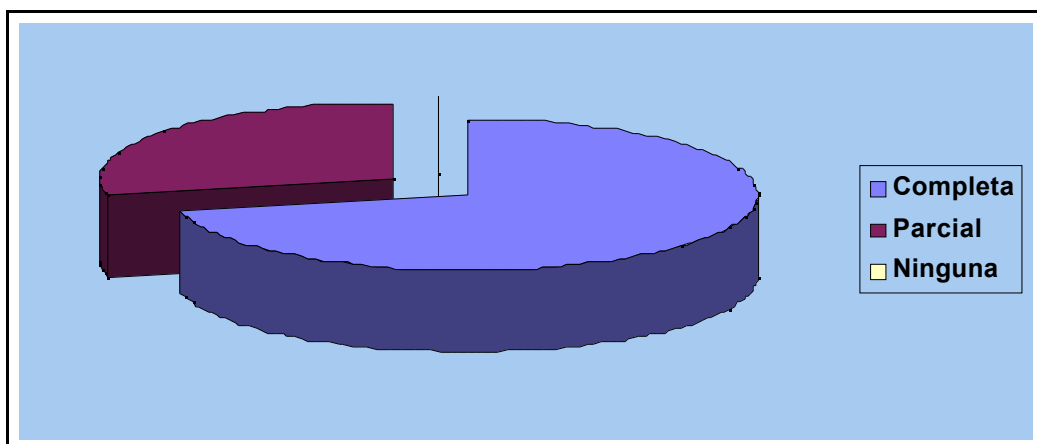


Figura 63: Unión del tejido de reparación al cartilago circundante en el grupo MCP operado.

Contenido en proteoglicanos

El contenido en proteoglicanos fue valorado con 2 puntos en todas las rodillas control y en 30 de las rodillas intervenidas (69.7%), de las cuales 14 fueron del grupo MAI (63.6%) y 16 (76.1%) del grupo MCP. A 7 casos (16.2%) se les adjudicó 1 punto, 6 fueron MAI (27.2%) y 1 MCP (4.7%). En 6 casos (13.9%) la puntuación fue 0, de los cuales 2 pertenecían al grupo MAI (9%) y 4 (19%) al grupo MCP.

	2 puntos	1 punto	0 puntos
MAI	14	6	2
MCP	16	1	4

Tabla 9: Presencia de proteoglicanos en el tejido regenerado en rodillas operadas.

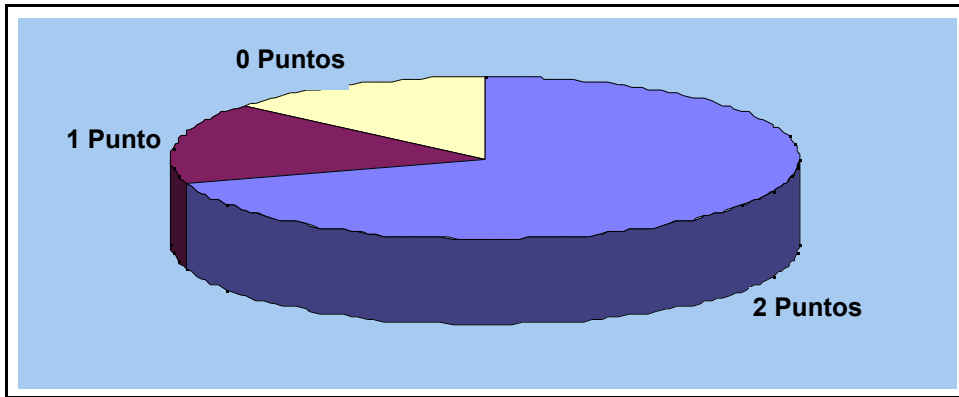


Figura 64: Presencia de proteoglicanos en el tejido regenerado en rodillas operadas.

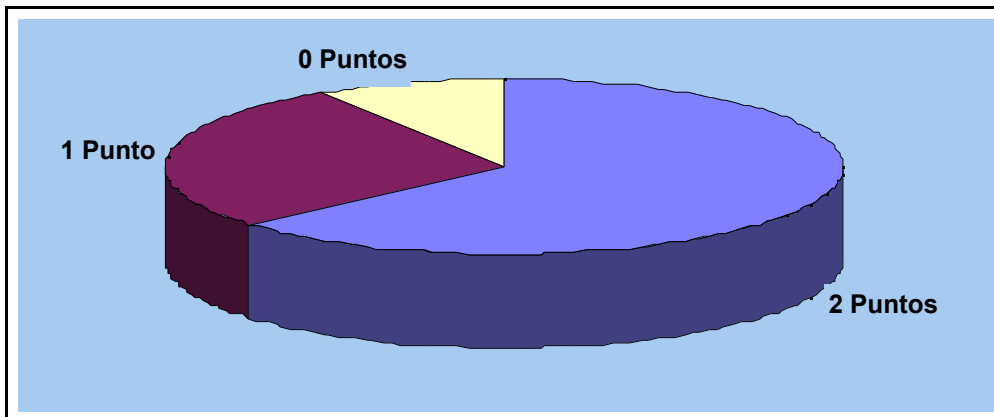


Figura 65: Presencia de proteoglicanos en el tejido regenerado en rodillas operadas MAI.

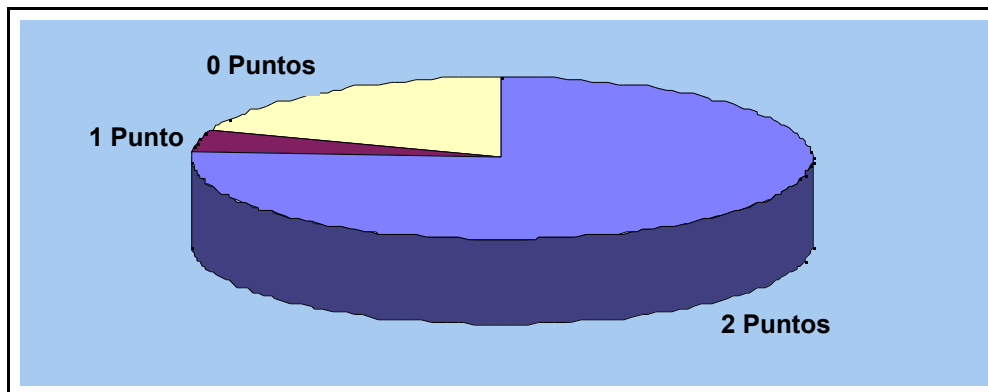


Figura 66: Presencia de proteoglicanos en el tejido regenerado en rodillas operadas MCP.

Características del cartílago vecino

El cartílago adyacente presentaba una celularidad normal (2 puntos) en todos los casos control y en 29 casos intervenidos (67.4%), 14 MAI (63.6%) y 15 MCP (71.4%). En 12 casos (27.9%) se halló una hipocelularidad moderada (1 punto) , 8 MAI (36.3%) y 4 MCP (19%), y

2 casos (4.6%) presentaron severa hipocelularidad (0 puntos), ambos pertenecientes al grupo MCP (9.5% de los MCP) (especímenes MCP380 y MCP590).

	Normal	Moderada	Severa
MAI	14	8	0
MCP	15	4	2

Tabla 10: Hipocelularidad del cartílago normal en rodillas operadas.

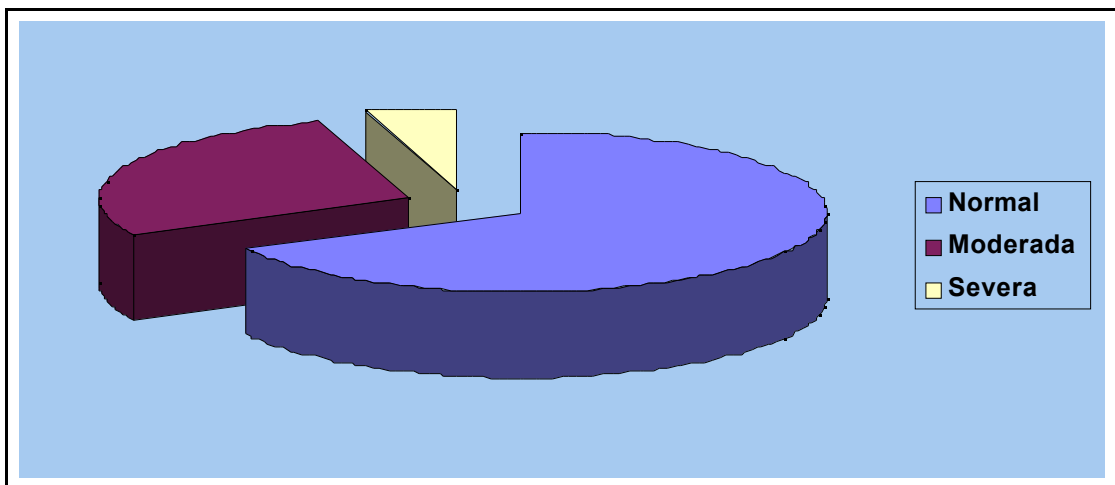


Figura 67: Distribución de hipocelularidad del cartílago normal en rodillas operadas.

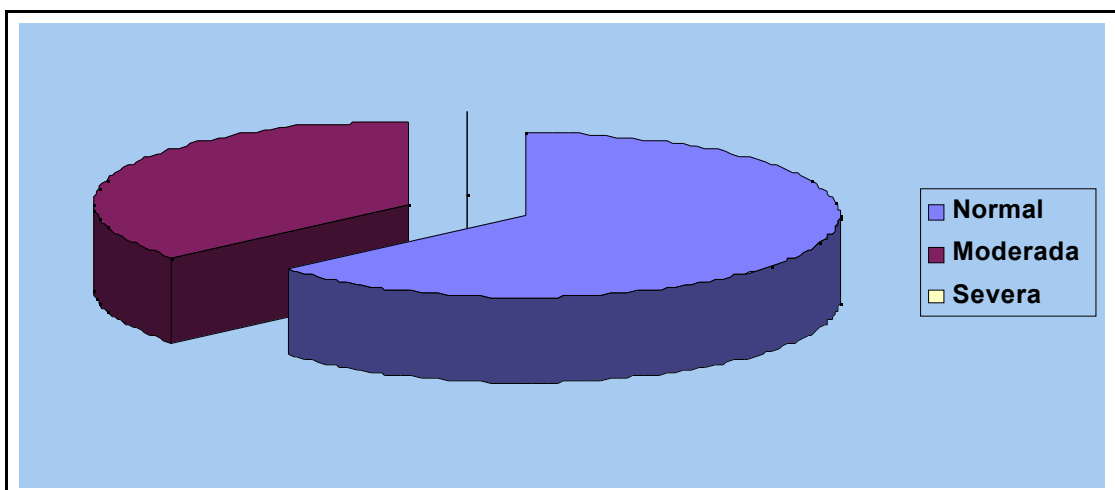


Figura 68: Hipocelularidad del cartílago normal en el grupo MAI intervenido.

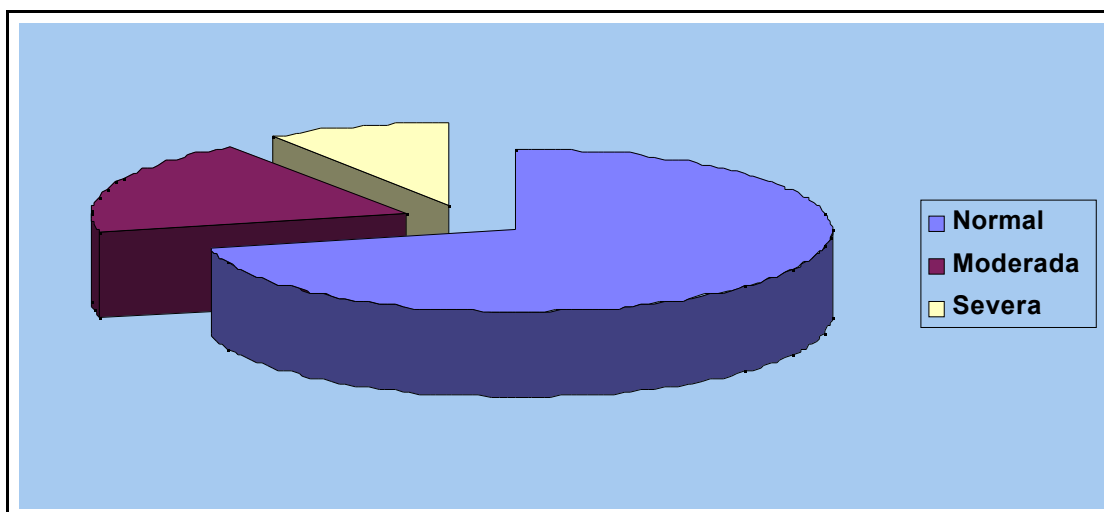


Figura 69: Hipocelularidad del cartílago normal en el grupo MCP intervenido.

Nº	TTP	RS	NTN	IE	UCA	PG	CV
MAI11C	4	2	2	2	2	2	2
MAI11O	2	1	0	1	1	1	2
MAI12C	4	2	2	2	2	2	2
MAI12O	4	2	1	2	2	2	2
MCP13C	4	2	2	2	2	2	2
MCP13O	4	1	0	2	2	2	2
MCP14C	4	2	2	2	2	2	2
MCP14O	4	2	2	2	2	2	2
MAI15C	4	2	2	2	2	2	2
MAI15O	0	1	2	1	2	1	1
MAI16C	4	2	2	2	2	2	2
MAI16O	4	2	2	2	2	2	2
MAI17C	4	2	2	2	2	2	2
MAI17O	4	2	2	2	2	2	2
MAI18C	4	2	2	2	2	2	2
MAI18O	4	2	2	2	1	2	2
MAI19C	4	2	2	2	2	2	2
MAI19O	4	2	2	2	2	2	2
MCP20C	4	2	2	2	2	2	2
MCP20O	4	2	2	2	1	2	2
MCP24C	4	2	2	2	2	2	2
MCP24O	4	2	1	2	2	2	1
MCP25C	4	2	2	2	2	2	2
MCP25O	4	2	2	2	2	2	2
MAI27C	4	2	2	2	2	2	2
MAI27O	2	1	1	1	1	1	1

MAI28C	4	2	2	2	2	2	2
MAI28O	4	2	2	2	2	2	2
MAI29C	4	2	2	2	2	2	2
MAI29O	0	0	0	0	1	1	1
MAI31C	4	2	2	2	2	2	2
MAI31O	4	0	1	0	1	2	2
MAI33C	4	2	2	2	2	2	2
MAI33O	4	2	1	2	1	2	2

Tabla 11: Puntuación de resultados histológicos en todos los especímenes. (**TTP**: Tipo de tejido predominante, **RS**: Regularidad de la superficie, **NTN**: Nivel del tejido neoformado, **IE**: Integridad estructural, **UCA**: Unión al cartílago adyacente, **PG**: Proteoglicanos, **CV**: Cartílago vecino.)

Nº	TTP	RS	NTN	IE	UCA	PG	CV
MAI34C	4	2	2	2	2	2	2
MAI34O	4	1	1	1	1	2	2
MAI35C	4	2	2	2	2	2	2
MAI35O	4	1	1	1	1	2	2
MAI36C	4	2	2	2	2	2	2
MAI36O	4	1	2	2	1	1	1
MCP38C	4	2	2	2	2	2	2
MCP38O	0	0	1	1	1	0	0
MAI39C	4	2	2	2	2	2	2
MAI39O	2	1	0	2	2	1	1
MAI40C	4	2	2	2	2	2	2
MAI40O	4	2	2	2	2	2	2
MCP41C	4	2	2	2	2	2	2
MCP41O	0	0	0	0	1	0	1
MAI42C	4	2	2	2	2	2	2
MAI42O	0	0	0	1	1	0	1
MAI43C	4	2	2	2	2	2	2
MAI43O	0	0	1	1	2	0	1
MAI44C	4	2	2	2	2	2	2
MAI44O	4	2	1	2	2	2	1
MCP45C	4	2	2	2	2	2	2
MCP45O	4	2	2	2	2	2	2
MCP46C	4	2	2	2	2	2	2
MCP46O	2	2	2	2	2	1	2
MCP47C	4	2	2	2	2	2	2
MCP47O	4	2	2	2	2	2	2

MAI48C	4	2	2	2	2	2	2
MAI48O	4	2	2	2	2	2	2
MAI49C	4	2	2	2	2	2	2
MAI49O	4	2	1	2	2	2	2
MCP50C	4	2	2	2	2	2	2
MCP50O	4	1	1	1	1	2	1
MCP51C	4	2	2	2	2	2	2
MCP51O	2	2	1	2	2	2	2
MCP52C	4	2	2	2	2	2	2
MCP52O	4	2	2	2	2	2	2

Tabla 11 (Continuación): Puntuación de los resultados histológicos en todos los especímenes.

Nº	TTP	RS	NTN	IE	UCA	PG	CV
MCP53C	4	2	2	2	2	2	2
MCP53O	4	2	2	2	2	2	2
MCP54C	4	2	2	2	2	2	2
MCP54O	4	2	1	2	2	2	2
MCP55C	4	2	2	2	2	2	2
MCP55O	4	2	2	2	2	2	2
MCP56C	4	2	2	2	2	2	2
MCP56O	4	2	2	2	2	2	2
MCP57C	4	2	2	2	2	2	2
MCP57O	0	1	1	1	1	0	1
MCP58C	4	2	2	2	2	2	2
MCP58O	4	2	2	2	2	2	2
MCP59C	4	2	2	2	2	2	2
MCP59O	0	0	0	0	1	0	0
MCP60C	4	2	2	2	2	2	2
MCP60O	4	2	2	2	2	2	2

Tabla 11(Continuación): Puntuación de resultados histológicos en todos los especímenes.

4.2.3 PUNTUACIÓN TOTAL

La puntuación total, expresada como la suma de los puntos obtenidos en los resultados macroscópicos, de movilidad e histológicos se muestra para cada uno de los especímenes en la tabla 12.

Los valores medios de puntuación total fueron de 20 puntos para las rodillas control, tanto en el grupo MAI como en el MCP, de 15.09 puntos para las rodillas intervenidas del grupo MAI

(rango 5 a 20 puntos) y de 16.33 puntos para los especímenes operados del grupo MCP (rango 4 a 20 puntos).

Nº	P. TO-
MAI11C	20
MAI11O	11
MAI12C	20
MAI12O	19
MCP13C	20

Nº	P. TO-
MAI29O	6
MAI31C	20
MAI31O	13
MAI33C	20
MAI33O	18

Nº	P.TOTA
MCP47C	20
MCP47O	20
MAI48C	20
MAI48O	20
MAI49C	20

Tabla 12: Puntuación total en todos los especímenes (Macroscopía + Movilidad + Resultados histológicos).

Nº	P. TO-
MCP13O	17
MCP14C	20
MCP14O	20
MAI15C	20
MAI15O	9
MAI16C	20
MAI16O	20
MAI17C	20
MAI17O	20
MAI18C	20
MAI18O	19
MAI19C	20
MAI19O	19
MCP20C	20
MCP20O	18
MCP24C	20
MCP24O	18
MCP25C	20
MCP25O	20
MAI27C	20
MAI27O	12
MAI28C	20
MAI28O	20
MAI29C	20

Nº	P. TO-
MAI34C	20
MAI34O	15
MAI35C	20
MAI35O	16
MAI36C	20
MAI36O	16
MCP38C	20
MCP38O	7
MAI39C	20
MAI39O	12
MAI40C	20
MAI40O	20
MCP41C	20
MCP41O	4
MAI42C	20
MAI42O	6
MAI43C	20
MAI43O	5
MAI44C	20
MAI44O	17
MCP45C	20
MCP45O	20
MCP46C	20
MCP46O	17

Nº	P.TOTA
MAI49O	19
MCP50C	20
MCP50O	14
MCP51C	20
MCP51O	17
MCP52C	20
MCP52O	20
MCP53C	20
MCP53O	20
MCP54C	20
MCP54O	19
MCP55C	20
MCP55O	20
MCP56C	20
MCP56O	20
MCP57C	20
MCP57O	8
MCP58C	20
MCP58O	20
MCP59C	20
MCP59O	4
MCP60C	20
MCP60O	20

Tabla 12(Continuación): Puntuación total en todos los especímenes (Macroscopía + Movilidad + Resultados histológicos).

4.2.4 HISTOMORFOMETRÍA

Como ya se ha descrito, los parámetros valorados histomorfométricamente fueron los siguientes (tabla 13):

- Area de cartílago normal (ACN) en rodillas intervenidas y en rodillas control.
- Area de hueso normal (AHN) en rodillas intervenidas y en rodillas control.
- Grosor de cartílago normal (GCN) en rodillas intervenidas y en rodillas control.
- Area de tejido regenerado (ATR) en rodillas intervenidas.
- Area de hueso regenerado (AHR) en rodillas intervenidas.

Los valores medios para cada uno de los grupos fueron los siguientes:

- Grupo MAI control:

Area de cartílago normal: 1.41mm² (Rango 0.75 a 2.38 mm²)
Area de hueso normal: 3.17 mm² (Rango 1.78 a 4.07 mm²)
Grosor de cartílago normal: 0.46 mm (Rango 0.23 a 0.84 mm)

- Grupo MAI operado:

Area de cartílago normal: 1.55 mm² (Rango 0.61 a 3.10 mm²)
Area de hueso normal: 3.16 mm² (Rango 1.93 a 5.10 mm²)
Grosor de cartílago normal: 0.50 mm (Rango 0.16 a 0.94 mm)
Area de tejido regenerado: 3.37 mm² (Rango 0.30 a 7.18 mm²)
Area de hueso regenerado: 3.05 mm² (Rango 0.98 a 5.33 mm²)
Grosor de cartílago regenerado: 1.20 mm (Rango 0.10 a 2.47 mm)

- Grupo MCP control:

Area de cartílago normal: 1.43 mm² (Rango 0.99 a 2.23 mm²)
Area de hueso normal: 3.36 mm² (Rango 2.38 a 4.57 mm²)
Grosor de cartílago normal: 0.46 mm (Rango 0.33 a 0.72 mm)

- Grupo MCP operado:

Area de cartílago normal: 1.50 mm² (Rango 0.73 a 2.73 mm²)
Area de hueso normal: 3.42 mm² (Rango 1.73 a 4.94 mm²)
Grosor de cartílago normal: 0.48 mm (Rango 0.23 a 0.88 mm)
Area de tejido regenerado: 3.63 mm² (Rango 1.36 a 6.42 mm²)
Area de hueso regenerado: 2.79 mm² (Rango 0.52 a 4.62 mm²)
Grosor de cartílago regenerado: 1.23 mm (Rango 0.39 a 2.19 mm)

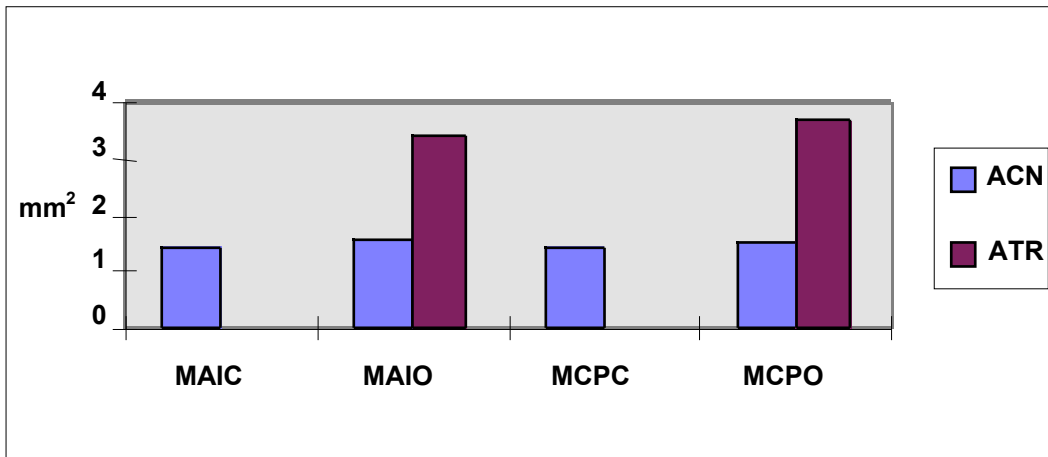


Figura 70: Distribución de medias de área de cartílago normal (ACN) y área de tejido regenerado (ATR) según grupos de movilización.

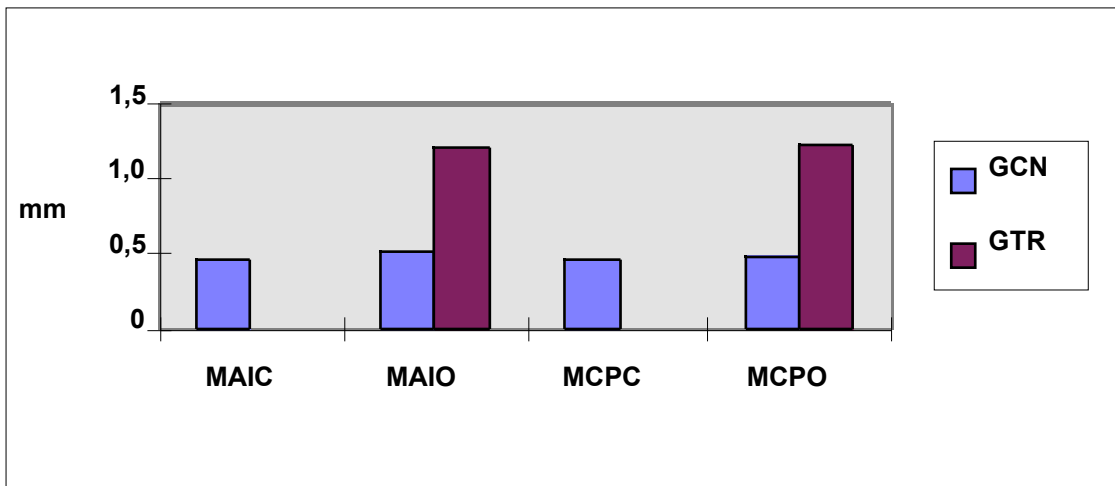


Figura 71: Distribución de medias de grosor de cartílago normal (GCN) y grosor de tejido regenerado (GTR) según grupos de movilización.

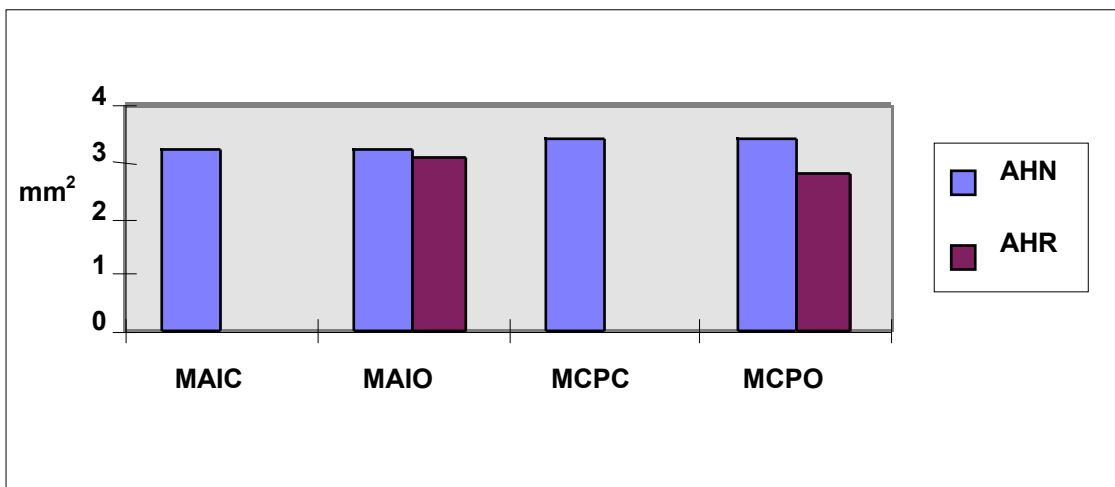


Figura 72: Distribución de medias de área de hueso normal (ACN) y área de hueso regenerado (ATR) según grupos de movilización.

Nº	ACN	AHN	GCN	ATR	AHR	GTR
MAI11C	1.35	3.12	0.41			
MAI11O	1.48	2.65	0.48	3.66	2.14	1.50
MAI12C	1.14	2.62	0.36			
MAI12O	1.38	3.25	0.42	3.81	4.54	1.30
MCP13C	1.38	3.24	0.44			
MCP13O	2.02	3.76	0.66	5.04	2.10	1.49
MCP14C	1.37	3.48	0.43			
MCP14O	1.29	2.94	0.42	2.81	3.38	0.88
MAI15C	1.11	2.67	0.35			
MAI15O	0.82	1.92	0.26	0.30	0.97	0.09
MAI16C	1.65	1.78	0.49			
MAI16O	1.38	3.30	0.43	5.80	1.65	1.92
MAI17C	2.00	2.32	0.66			
MAI17O	1.96	3.53	0.67	7.18	2.28	2.47
MAI18C	1.83	3.67	0.58			
MAI18O	1.83	3.54	0.60	2.55	3.42	0.86
MAI19C	1.68	3.87	0.54			
MAI19O	1.47	3.63	0.48	4.66	1.41	1.57
MCP20C	1.10	3.41	0.36			
MCP20O	2.73	2.86	0.88	4.78	3.00	1.60
MCP24C	1.21	2.77	0.41			
MCP24O	1.61	3.38	0.53	6.01	2.05	1.94
MCP25C	1.03	3.22	0.34			
MCP25O	1.61	3.38	0.52	4.69	2.57	1.73
MAI27C	0.74	4.07	0.22			
MAI27O	1.51	3.37	0.46	1.55	4.52	0.83
MAI28C	0.98	2.82	0.31			
MAI28O	1.10	3.13	0.35	1.78	4.02	0.56
MAI29C	1.32	3.69	0.40			
MAI29O	1.23	3.48	0.39	0.96	4.34	0.28
MAI31C	0.87	3.43	0.24			
MAI31O	1.73	1.94	0.50	3.07	1.84	1.10
MAI33C	0.81	3.07	0.24			
MAI33O	1.35	5.09	0.42	5.25	3.00	1.80

Tabla13: Resultados histomorfométricos. ACN = Area de cartílago normal (mm²), AHN = Area de hueso normal (mm²), GCN = Grosor de cartílago normal (mm), ATR = Area de tejido regenerado (mm²), AHR = Area de hueso regenerado (mm²), GTR = Grosor de tejido regenerado (mm).

Nº	ACN	AHN	GCN	ATR	AHR	GTR
MAI34C	1.57	2.90	0.50			
MAI34O	3.01	2.13	0.94	4.09	2.56	1.84
MAI35C	1.77	3.91	0.56			
MAI35O	1.86	3.96	0.57	5.79	1.36	2.40
MAI36C	1.57	2.99	0.51			
MAI36O	2.78	2.65	0.88	3.77	2.06	1.36
MCP38C	1.92	3.31	0.62			
MCP38O	1.44	1.73	0.44	1.89	2.64	1.06
MAI39C	2.37	3.30	0.83			
MAI39O	0.97	4.01	0.32	1.78	4.10	0.57
MAI40C	1.60	2.96	0.52			
MAI40O	1.75	2.88	0.52	1.68	3.71	0.56
MCP41C	0.98	2.95	0.32			
MCP41O	1.52	4.05	0.52	5.45	0.51	2.09
MAI42C	1.99	3.27	0.60			
MAI42O	1.99	3.27	0.60	4.92	2.28	1.49
MAI43C	1.71	3.72	0.54			
MAI43O	0.61	2.09	0.15	3.31	2.68	1.27
MAI44C	1.25	2.80	0.39			
MAI44O	1.69	2.41	0.58	3.65	4.14	1.10
MCP45C	1.15	3.58	0.36			
MCP45O	1.28	4.02	0.41	1.36	4.62	0.39
MCP46C	1.32	2.38	0.38			
MCP46O	0.83	2.92	0.32	4.38	1.35	1.09
MCP47C	1.14	4.12	0.38			
MCP47O	1.45	4.01	0.45	1.93	1.96	0.68
MAI48C	0.81	3.13	0.32			
MAI48O	1.28	3.84	0.41	1.52	5.33	0.47
MAI49C	0.86	3.54	0.31			
MAI49O	1.03	3.24	0.36	2.93	4.74	1.04
MCP50C	1.68	3.04	0.52			
MCP50O	1.72	3.16	0.49	3.55	2.18	1.20
MCP51C	1.35	3.60	0.44			
MCP51O	1.53	3.91	0.40	6.42	1.40	2.18

Tabla13 (Continuación): Resultados histomorfométricos. ACN = Área de cartílago normal (mm²), AHN = Área de hueso normal (mm²), GCN = Grosor de cartílago normal (mm), ATR = Área de tejido regenerado (mm²), AHR = Área de hueso regenerado (mm²), GTR = Grosor de tejido regenerado (mm).

Nº	ACN	AHN	GCN	ATR	AHR	GTR
MCP52C	2.07	3.97	0.64			
MCP52O	1.33	4.25	0.43	1.75	3.08	0.57
MCP53C	1.65	2.45	0.55			
MCP53O	1.26	4.94	0.42	4.79	2.65	1.56
MCP54C	1.36	4.56	0.48			
MCP54O	1.78	3.68	0.56	2.78	4.17	0.97
MCP55C	2.06	3.05	0.66			
MCP55O	1.95	4.09	0.56	2.01	4.47	0.68
MCP56C	2.22	2.65	0.72			
MCP56O	1.45	3.73	0.52	2.54	3.53	0.85
MCP57C	1.15	4.42	0.35			
MCP57O	0.88	2.84	0.26	4.15	2.46	1.23
MCP58C	1.28	4.08	0.42			
MCP58O	1.20	3.40	0.41	1.72	4.57	0.57
MCP59C	1.52	3.34	0.42			
MCP59O	0.73	2.11	0.22	2.64	3.09	1.10
MCP60C	1.16	2.90	0.33			
MCP60O	2.00	2.61	0.61	5.47	2.73	1.81

Tabla 13 (Continuación): Resultados histomorfométricos. ACN = Área de cartílago normal (mm²), AHN = Área de hueso normal (mm²), GCN = Grosor de cartílago normal (mm), ATR = Área de tejido regenerado (mm²), AHR = Área de hueso regenerado (mm²), GTR = Grosor de tejido regenerado (mm).

4.2.5 MECÁNICA

La rigidez elástica fue obtenida en cada uno de los especímenes sobre el área del defecto en los fémures intervenidos y sobre el área correspondiente topográficamente en fémures control. La respuesta típica de una de las localizaciones en el cartílago se ilustra en la figura 73. La respuesta oscilatoria transitoria inicial decaía después de aproximadamente seis ciclos a un estado de creep de equilibrio. La máxima deformación de la superficie articular fue de 25 µm, equivalente a una deformación compresiva total limitada a un 10%, de forma que cualquier artefacto provocado por el hueso subyacente pudo ser eliminado.

Los valores obtenidos para cada uno de los distintos especímenes se recogen en la tabla 14.

Deformación (mm)

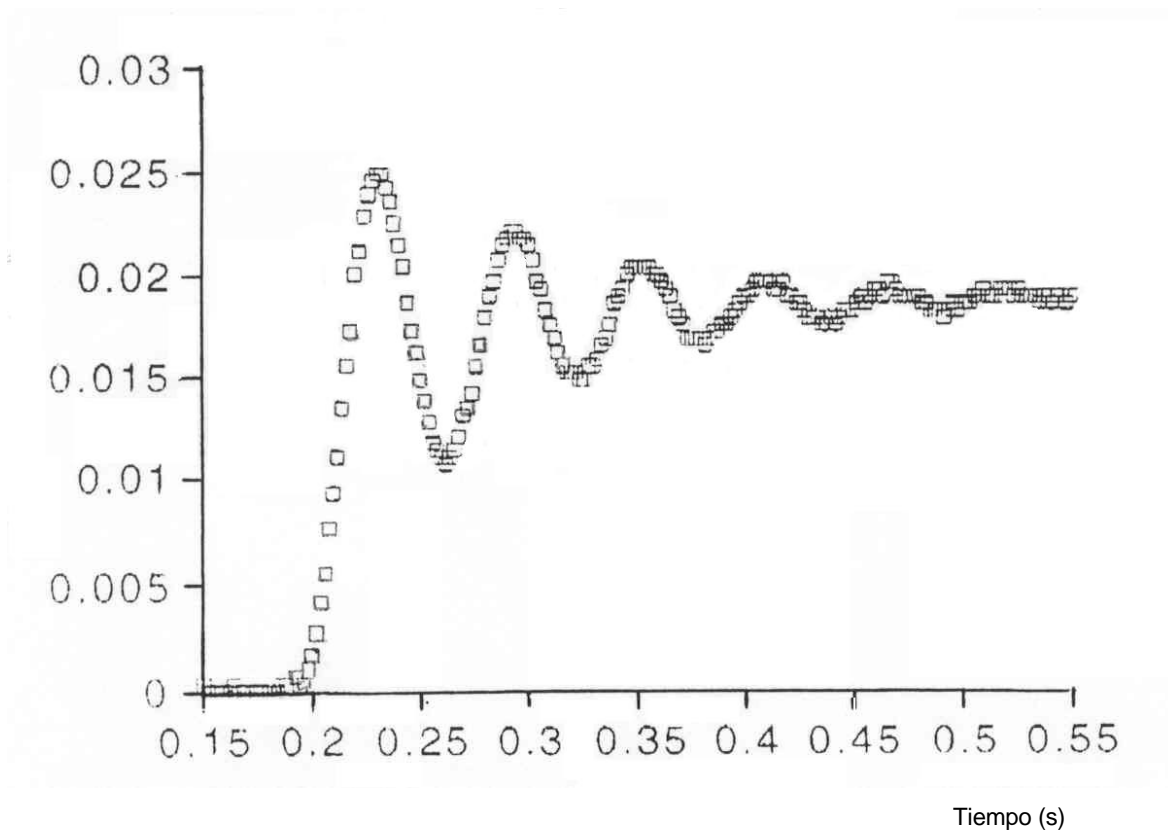


Figura 73: Gráfica deformación/tiempo obtenida a partir del indentador. La respuesta oscilatoria inicial decae hacia un creep de equilibrio hacia los 6 ciclos.

Los valores medios de rigidez elástica para cada uno de los grupos fueron los siguientes (Figura 74):

- Grupo MAI control:

Rigidez en el área correspondiente al defecto (RD): 45.12 N/mm (Rango 23.80 a 82.3 N/mm)

- Grupo MAI operado:

Rigidez en el área del defecto (RD): 32.95 N/mm (Rango 13.40 a 81.90 N/mm)

- Grupo MCP control:

Rigidez en el área correspondiente al defecto (RD): 40.08 N/mm (Rango 24.10 a 59.60 N/mm)

- Grupo MCP operado:

Rigidez en el área del defecto (RD): 26.69 N/mm (Rango 13.60 a 50.40 N/mm)

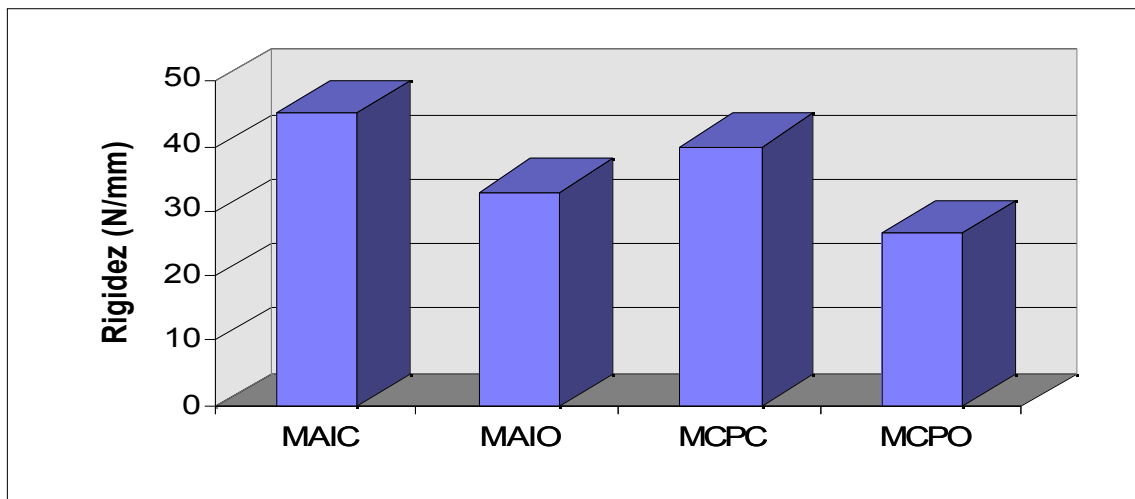


Figura 74: Valores medios del coeficiente de rigidez elástica para cada uno de los grupos.

Nº	RD	Nº	RD	Nº	RD	Nº	RD
MAI11C	28.30	MCP20O	16.20	MAI36C	47.00	MCP58C	43.00
MAI11O	21.10	MCP24C	33.50	MAI36O	35.90	MCP58O	24.90
MAI12C	38.00	MCP24O	14.10	MCP38C	26.20	MCP59C	46.20
MAI12O	32.90	MCP25C	26.60	MCP38O	23.30	MCP59O	42.40
MCP13C	41.90	MCP25O	13.60	MCP50O	23.10	MCP60C	35.90
MCP13O	18.90	MAI27C	45.10	MCP51C	46.00	MCP60O	22.50
MCP14C	43.77	MAI27O	37.90	MCP51O	24.40		
MCP14O	40.60	MAI28C	74.50	MCP52C	55.40		
MAI15C	28.40	MAI28O	76.00	MCP52O	50.40		
MAI15O	13.40	MAI29C	55.20	MCP53C	59.60		
MAI16C	23.80	MAI29O	38.40	MCP53O	19.40		
MAI16O	19.10	MAI31C	39.10	MCP54C	37.60		
MAI17C	68.20	MAI31O	19.10	MCP54O	27.70		
MAI17O	19.80	MAI33C	82.30	MCP55C	24.10		
MAI18C	24.09	MAI33O	28.00	MCP55O	23.90		
MAI18O	13.40	MAI34C	51.70	MCP56C	35.70		
MAI19C	25.60	MAI34O	34.40	MCP56O	26.10		
MAI19O	18.60	MAI35C	44.80	MCP57C	40.30		
MCP20C	31.60	MAI35O	14.80	MCP57O	29.20		

Tabla 14: Valores del coeficiente de rigidez elástica para cada uno de los especímenes (N/mm) . RD = Rigidez en el defecto en fémures intervenidos y en el área correspondiente de los fémures control.

El valor medio del coeficiente de rigidez elástica del cartilago articular normal en la rodilla del conejo, obtenido a partir de la media de sus valores en todos los cartílagos control, tanto los del grupo MCP como los del MAI fue de 42.6 N/mm.

4.3 RESULTADOS A LAS 36 SEMANAS

4.3.1 RESULTADOS MACROSCÓPICOS

Aspecto macroscópico

El aspecto macroscópico fue considerado como bueno en todas las rodillas control y en una de las rodillas intervenidas (14.2%). Fueron consideradas como regulares cinco de ellas (71.4%), y una séptima (14.2%), perteneciente al grupo MAI, fue calificada como un mal resultado.

	BIEN	REGULAR	MAL
MAI	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
MCP	1 (33.3%)	2 (66.6%)	0 (0%)

Tabla 15: Resultados macroscópicos en rodillas operadas. Los porcentajes son referidos con respecto a cada uno de los grupos (MCP, MAI).

La puntuación media correspondiente a los resultados macroscópicos en rodillas operadas fue de 0.75 puntos en el grupo MAI y de 1.3 puntos en el grupo MCP.

Movilidad:

La movilidad fue buena en el 100% de los especímenes, tanto intervenidos como control.

CONEJO	MACROSCOPIA	MOVILIDAD
MCP10	BIEN (2 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MCP20	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MCP30	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)
MAI40	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2Puntos)
MAI50	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2Puntos)

Tabla 16: Resultados macroscópicos y de movilidad en rodillas intervenidas a las 36 semanas.

CONEJO	MACROSCOPIA	MOVILIDAD
--------	-------------	-----------

MAI60	MAL (0 Puntos)	BIEN (2 Puntos)
MAI70	REGULAR (1 Punto)	BIEN (2 Puntos)

Tabla 16 (Continuación): Resultados macroscópicos y de movilidad en rodillas intervenidas a las 36 semanas.

4.3.2 HISTOLOGÍA DESCRIPTIVA

Tipo de tejido predominante

El total de las muestras control presentaban un cartílago articular normal. En rodillas intervenidas, una de ellas (14.2%) perteneciente al grupo MCP presentaba un cartílago con características hialinas (33.3% de las rodillas MCP operadas). Se objetivó un tejido fibrocartilaginoso en cuatro de ellas (57.1%), de las cuales una era MCP (33.3%) y tres MAI (75%), y tejido fibroso en dos de ellas (28.5%), una MCP (33.3%) y una MAI (25%).

	Cartílago Hialino	Fibrocartílago	Tejido fibroso
MAI	0	3	1
MCP	1	1	1

Tabla 17: Tipo de tejido predominante en rodillas intervenidas a las 36 semanas.

Regularidad de la superficie

Sólo una de las rodillas intervenidas (14.2%) presentaba una superficie lisa e intacta. Cuatro (57.1%) presentaban laminación superficial y una (14.2%) disrupción completa o fibrilación. Dentro del grupo MAI, una rodilla intervenida (25%) obtuvo dos puntos, una (25%) obtuvo un punto y otras dos (50%) cero puntos.

En el grupo MCP, las tres rodillas (100%) fueron calificadas con 1 punto.

	Superficie lisa e intacta	Laminación horizontal o fisuras menores	Disrupción completa incluyendo fibrilación
MAI	1	1	2
MCP	0	3	0

Tabla 18: Regularidad de la superficie del tejido regenerado en especímenes operados a las 36 semanas.

Nivel de tejido neoformado

El tejido de reparación presentaba una altura igual a la del cartílago circundante en todas las rodillas control y en 3 de las muestras operadas (42.8%). En una de ellas (14.2%) se hallaba sobreelevado y en 3 (42.8%) estaba deprimido con respecto al cartílago circundante.

De las muestras clasificadas con 2 puntos, 2 correspondían al grupo MAI (50%) y una al grupo MCP (33.3%). La rodilla calificada con 1 punto pertenecía al grupo MCP, y de las clasificadas con 0 puntos, 2 eran rodillas MAI (50%) una MCP (33.3%).

	Nivelado	Sobreelevado	Deprimido
MAI	2	0	2
MCP	1	1	1

Tabla 19: Nivel del tejido neoformado en rodillas intervenidas a las 36 semanas.

Integridad estructural

La estructura del tejido de reparación fue normal en todas las rodillas control y en dos rodillas operadas (28.5%), de las cuales, una correspondía al grupo MAI (25%) y una al grupo MCP (33.3%). En cuatro casos intervenidos (57.1%) se objetivó disrupción parcial, de los cuales dos fueron MAI (50%) y dos MCP (66.6%). Una de las rodillas intervenidas (14.2%) presentó desintegración severa, correspondiendo al grupo MAI (25%).

	Normal	Ligera disrupción	Desintegración severa
MAI	1	2	1
MCP	1	2	0

Tabla 20: Integridad estructural del tejido de reparación en rodillas intervenidas.

Unión al cartílago adyacente

Fue completa en todas las rodillas control y en 5 rodillas operadas (71.4%), de las cuales cuatro fueron MAI (100%) y una MCP (33.3%).

En dos casos (28.5%), todos ellos MCP (66.6%), la unión fue parcial, no observándose ningún caso de ausencia de unión.

Completa	Parcial	Ninguna
----------	---------	---------

MAI	4	0	0
MCP	1	2	0

Tabla 21: Unión del tejido de reparación al cartílago circundante en rodillas operadas.

Contenido en proteoglicanos

Fue valorado con dos puntos en todas las rodillas control y en una rodilla operada (14.2%), correspondiente al grupo MCP (33.3%). A 4 casos (57.1%) se les adjudicó 1 punto, uno MCP (33.3%) y 3 MAI (75%). En 2 casos (28.5%), uno MAI (25%) y uno MCP (33.3%), la puntuación fue de 0 puntos.

	2 puntos	1 punto	0 puntos
MAI	0	3	1
MCP	1	1	1

Tabla 22 Presencia de proteoglicanos en el tejido regenerado en rodillas operadas.

Características del cartílago vecino

El cartílago adyacente presentaba una celularidad normal en todos los casos control y en 6 casos intervenidos (85.7%), 4 MAI (100%) y 2 MCP (66.6%). En 1 caso (14.2%), correspondiente al grupo MCP (33.3%), se halló una hipocelularidad moderada. Ningún caso presentó severa hipocelularidad.

	Normal	Moderada	Severa
MAI	4	0	0
MCP	2	1	0

Tabla 23: Hipocelularidad del cartílago normal en rodillas operadas.

Nº	TTP	RS	NTN	IE	UCA	PG	CV
MCP1C	4	2	2	2	2	2	2
MCP1O	4	1	2	2	1	2	1

MCP2C	4	2	2	2	2	2	2
MCP2O	2	1	0	1	2	1	2
MCP3C	4	2	2	2	2	2	2
MCP3O	0	1	1	1	1	0	2
MAI4C	4	2	2	2	2	2	2
MAI4O	2	1	0	1	2	1	2
MAI5C	4	2	2	2	2	2	2
MAI5O	2	1	0	1	2	1	2
MAI6C	4	2	2	2	2	2	2
MAI6O	0	0	2	0	2	0	2
MAI7C	4	2	2	2	2	2	2
MAI7O	2	2	2	2	2	1	2

Tabla 24: Puntuación de resultados histológicos en todos los especímenes a las 36 semanas. (**TTP**: Tipo de tejido predominante, **RS**: Regularidad de la superficie, **NTN**: Nivel del tejido neoformado, **IE**: Integridad estructural, **UCA**: Unión al cartílago adyacente, **PG**: Proteoglicanos, **CV**: Cartílago vecino).

4.3.3 PUNTUACIÓN TOTAL

La puntuación total, expresada como la suma de los puntos obtenidos en los resultados macroscópicos, de movilidad e histológicos se muestra para cada uno de los especímenes en la tabla 25.

Los valores medios de puntuación total fueron de 20 puntos para las rodillas control, tanto en el grupo MAI como en el MCP, de 12 puntos para las rodillas intervenidas del grupo MAI (rango 8 a 16 puntos) y de 12.67 puntos para los especímenes operados del grupo MCP (rango 9 A 17 puntos).

Nº	P. TO-
MCP1C	20
MCP1O	17
MCP2C	20
MCP2O	12
MCP3C	20

Nº	P. TO-
MCP3O	9
MAI4C	20
MAI4O	12
MAI5C	20
MAI5O	12

Nº	P.TOTAL
MAI6C	20
MAI6O	8
MAI7C	20
MAI7O	16

Tabla 25: Puntuación total en todos los especímenes a las 36 semanas (Macroscopía + Movilidad + Resultados histológicos).

4.3.4 HISTOMORFOMETRÍA

En los especímenes sacrificados a las 36 semanas únicamente fue medido el grosor del cartílago normal y del tejido regenerado, sin referenciarse los valores de las áreas tisulares eva-

luadas a las 8 semanas. Los valores obtenidos para cada uno de estos parámetros se expresan en la tabla 26.

Los valores medios para cada uno de los grupos fueron los siguientes:

- Grupo MAI control:

Grosor de cartílago normal: 0.31 mm (Rango 0.21 a 0.41 mm)

- Grupo MAI operado:

Grosor de cartílago normal: 0.30 mm (Rango 0.25 a 0.42 mm)

Grosor de tejido regenerado: 0.20 mm (Rango 0.17 a 0.25 mm)

- Grupo MCP control:

Grosor de cartílago normal: 0.35 mm (Rango 0.32 a 0.40 mm)

- Grupo MCP operado:

Grosor de cartílago normal: 0.29 mm (Rango 0.23 a 0.39 mm)

Grosor de tejido regenerado: 0.25 mm (Rango 0.15 a 0.32 mm)

Nº	GCN	GTR	Nº	GCN	GTR
MCP1C	0.40		MAI4O	0.25	0.20
MCP1O	0.26	0.15	MAI5C	0.28	
MCP2C	0.35		MAI5O	0.42	0.25
MCP2O	0.39	0.32	MAI6C	0.21	
MCP3C	0.32		MAI6O	0.27	0.17
MCP3O	0.23	0.28	MAI7C	0.37	
MAI4C	0.41		MAI7O	0.27	0.20

Tabla 26: Resultados histomorfométricos a las 36 semanas. GCN = Grosor de cartílago normal (mm), GTR = Grosor de tejido regenerado (mm).

4.3.5 MECÁNICA

Los valores obtenidos de rigidez elástica en el grupo sacrificado a las 36 semanas para cada una de las localizaciones en cada especimen se recogen en la tabla 27.

Los valores medios de rigidez elástica para cada uno de los grupos fueron los siguientes:

- Grupo MAI control:

Rigidez media en el área correspondiente al defecto (RD): 49.75 N/mm (Rango 41 a 71 N/mm)

- Grupo MAI operado:

Rigidez media en el área del defecto (RD): 49.75 N/mm (Rango 36 a 70 N/mm)

- Grupo MCP control:

Rigidez media en el área correspondiente al defecto (RD): 54 N/mm (Rango 40 a 77 N/mm)

- Grupo MCP operado:

Rigidez media en el área del defecto (RD): 65 N/mm (Rango 50 a 83 N/mm)

Nº	RD
MCP1C	77
MCP1O	83
MCP2C	45
MCP2O	50
MCP3C	40

Nº	RD
MCP3O	62
MAI4C	71
MAI4O	70
MAI5C	45
MAI5O	36

Nº	RD
MAI6C	41
MAI6O	44
MAI7C	42
MAI7O	49

Tabla 27: Valores del coeficiente de rigidez elástica (N/mm) para cada uno de los especímenes a las 36 semanas.

5. DISCUSIÓN

5.1 DISCUSIÓN DEL MATERIAL

5.1.1 ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN

Los estudios experimentales sobre neocondrogénesis a partir de periostio y procesos de reparación de defectos osteocondrales han sido realizados sobre distintos tipos de animales, entre ellos ovejas^{42,147}, caballos^{366,367,368}, ratas^{88,361,365}, cerdos^{44,250,373}, cabras¹⁵⁹ y perros^{18,19,23,36,37,85,92,96,174,256,273,279}. En este trabajo, al igual que la mayoría de los investigadores, se ha utilizado el conejo albino de Nueva Zelanda debido a la sencillez de su manejo experimental por su comportamiento dócil y tamaño medio que facilita su almacenamiento en jaulas, permitiendo la estabulación simultánea de gran número de animales en un espacio físico relativamente pequeño. El empleo extenso de este animal en los trabajos publicados previamente permite la comparación de resultados con los de gran número de experiencias. Dada su corta vida media, de entre cuatro y cinco años cuando se hallan en laboratorio, los procesos de reparación están acelerados con respecto a los de otros animales permitiendo la obtención de resultados sin necesidad de esperar largos periodos de tiempo.

Las características anatómicas, morfológicas y cinemáticas de la rodilla del conejo difieren notablemente de las de otras especies, sin embargo, sus características biológicas y las de los procesos de reparación presentan importantes semejanzas con las del ser humano tanto en aspectos ultraestructurales⁶² y de crecimiento²⁰⁶ como en los procesos degenerativos y de deterioro progresivo¹⁴⁹. Todo ello permite considerar a esta especie como apta para los objetivos de este trabajo.

Una vez seleccionado el animal, otro factor a considerar ha sido el grado de maduración de los especímenes. Si bien la edad del animal no ha supuesto ninguna repercusión en la reparación espontánea de los defectos condrales y osteocondrales^{19,68,312}, las características del periostio en los animales jóvenes, al igual que en el humano, le confieren un mayor grosor y un mayor potencial de reparación, con una mayor rapidez y volumen en la formación del callo de fractura. Este hecho fue puesto de manifiesto por Uddstromer³⁶² quien consideró como factor catalizador la mayor riqueza en vasos del periostio joven. Entre las experiencias en las que se han empleado injertos para el recubrimiento del defecto osteocondral, Engkvist⁸⁶, Upton³⁶⁴ y Kon¹⁷⁷ no encontraron diferencias dependientes de la edad en el tejido regenerado. Contrariamente, O'Driscoll²⁶², en un estudio sobre dos grupos de conejos sometidos a MCP, obtuvo resultados ligeramente superiores en el grupo adolescente a partir de implantes de periostio. Del mismo modo, Kreder¹⁸¹ encontró mejor calidad del tejido de reparación al aplicar injertos homólogos frescos y criopreservados cuando el espécimen donante y el receptor eran individuos esqueléticamente inmaduros frente al obtenido en adultos. La influencia negativa de la edad sobre la condrogénesis ha sido también demostrada en estudios *in vitro*²⁶⁷.

La elección de conejos adolescentes se ha realizado debido al mayor espesor del periostio que en individuos adultos, que permite una extracción más sencilla debido a la mejor delimitación con el hueso subyacente, y a un mayor potencial neocondrogénico puesto de manifiesto por O'Driscoll²⁶² y Kreder¹⁸¹.

5.1.2 MOVILIZACIÓN CONTÍNUA PASIVA

La inmovilización prolongada origina un deterioro del cartílago articular normal^{82,88} y un efecto negativo sobre la reparación de las lesiones condrales y osteocondrales. A pesar de ello, diversos autores han realizado en sus experiencias inmovilización temporal de la articulación, bien con el fin de obtener una fijación adecuada de los tejidos de recubrimiento y evitar el desprendimiento secundario de éste, bien con objeto de comparar los resultados de la neocondrogénesis al aplicar inmovilización, movilización activa intermitente (MAI) o movilización continua pasiva (MCP).

El periodo de inmovilización inicial idóneo para obtener una fijación óptima del injerto ha sido objeto de discusión. Engkvist⁸⁶ inmovilizó durante una semana; Ohlsen²⁷⁶ y Homminga^{145,147} durante dos; Engkvist⁸⁵, Upton³⁶⁴ y Delaney⁶⁶ durante tres. Coutts⁵⁸ estableció que ese periodo debería estar comprendido entre 7 y 10 días al emplear injertos libres de pericondrio,

observando que la adhesión del implante al defecto creado en el cóndilo interno era mejor que en inmovilizaciones más cortas y que este periodo no limitaba los resultados de la reparación. DePalma⁶⁸ afirmó que la movilización libre produce un efecto funcional que favorece la calidad del tejido de reparación. Rubak³⁰⁷ demostró que la prolongación del periodo de inmovilización disminuye la capacidad de regeneración, pese a alargar el periodo de removilización ulterior, concluyendo que la movilización es un factor inductor de la neocondrogénesis. Delaney⁶⁶ obtuvo únicamente un 13% de resultados con cartílago de características hialinas tras inmovilización mediante sección del ciático durante tres semanas, si bien concluyó que la movilización no era el único factor inductor de la neocondrogénesis ya que pese a su inhibición se producía cierto grado de regeneración condral. En periodos más prolongados de inmovilización, Jaroma¹⁶¹ no observó, sin embargo, diferencias en las características del neocartílago con respecto al obtenido a partir de movilización libre a las 20 semanas. O'Driscoll²⁶¹ comparó la inmovilización frente a la MAI y a la MCP durante 5 semanas, obteniendo resultados idénticos en los dos primeros grupos (10% de cartílago con características hialinas). En una nueva experiencia²⁶² obtuvo incluso mejores resultados en inmovilización durante 4 semanas que al aplicar la MAI (79% frente a 70%), si bien la diferencia tampoco fue significativa.

A partir de la introducción por Salter de la MCP en los años setenta, su empleo se generalizó en un intento de estimular la neocondrogénesis con tres finalidades, acelerar el proceso de reparación, obtener un tejido de regeneración con mejores cualidades y evitar los fenómenos degenerativos a largo plazo en este tejido. En sus primeros estudios^{310,312} valoró los efectos de la MCP sobre la reparación de 480 defectos articulares de espesor completo en la rodilla de 120 conejos adolescentes y otros 108 defectos en rodillas de 27 conejos adultos, comparándolos con los resultados de la inmovilización y de la movilización activa intermitente. Obtuvo una reparación no sólo más rápida sino también más completa con la MCP. Frente a un 8% de cartílago de características hialinas en los conejos adolescentes inmovilizados y un 9% en los sometidos a MAI, objetivó un 52% de reparación tras el empleo de la MCP. En conejos adultos, los índices fueron del 3% en MAI y del 44% en MCP. Para determinar si el periodo postoperatorio inicial era crítico para los efectos de la MCP, comparó histológicamente e histoquímicamente la MCP aplicada durante la primera semana de postoperatorio con la MCP durante 3 semanas³¹¹. Los resultados obtenidos mediante una semana de MCP, con un 55% de reparación condral, fueron similares a los obtenidos mediante tres semanas de MCP (59% de buenos resultados), por lo que concluyó que los efectos beneficiosos de este tipo de movilización tendrían lugar ya en la primera semana tras la lesión con una aplicación de la MCP en el periodo postoperatorio inmediato.

Empleando injertos de periostio, y conjuntamente con O'Driscoll, realizó varios estudios. En el primero²⁶⁰, dirigido a determinar el potencial condrogénico de autoinjertos de periostio colocados intraarticularmente como cuerpos libres bajo el efecto de la MCP, empleó 30 conejos adolescentes y demostró que la neocondrogénesis a partir del periostio era significativamente mayor cuando se aplicaba la MCP. En el segundo²⁶¹ determinó los efectos de la MCP durante 2 semanas sobre la reparación de defectos osteocondrales mediante recubrimiento con injertos

autólogos de periostio invertido, obteniendo unos índices de reparación mediante cartílago hialino del 70% frente al 10% en las rodillas inmovilizadas y en las sometidas a MAI. En el tercero²⁶² comparó la aplicación de la MCP durante 2 semanas con la misma durante 4 semanas, siendo los resultados significativamente superiores en este último grupo, donde obtuvo un 100% de regeneración de cartílago hialino.

Delaney⁶⁶ comparó también los efectos de la MCP durante tres semanas frente a la inmovilización durante el mismo periodo. El cartílago hialino apareció en un 67% de los casos MCP y en sólo un 13% de los inmovilizados.

Kwan¹⁸⁴ también obtuvo mejores resultados histológicos a un año tras el empleo de la MCP, si bien las características biomecánicas eran indistinguibles de las del tejido sometido a MAI. Woo³⁸¹ y Coutts⁵⁹, sin embargo, no objetivaron diferencias histológicas entre MCP 2 semanas y MAI, aunque Woo demostró características mecánicas más aproximadas a las del cartílago articular normal en el tejido MCP.

O'Driscoll²⁶³ observó menor frecuencia de cambios degenerativos a un año de evolución tanto en el tejido regenerado (22%) como en el cartílago adyacente (0%) al comparar la MCP con la inmovilización (57% y 42% respectivamente) y con la MAI (73% y 46% respectivamente).

En estos trabajos experimentales, a excepción de los de Woo³⁸¹ y Coutts⁵⁹, la MCP es superior a la inmovilización y a la movilización activa intermitente en la estimulación de la necondrogénesis motivo por el cual decidimos introducirla en este trabajo para determinar su influencia en las propiedades mecánicas del tejido de reparación. Del mismo modo, y puesto que intraoperatoriamente se había comprobado la estabilidad del implante de periostio en el lecho del defecto, la aplicación de la MCP se inició a las 24 horas de la intervención. Este lapso fue considerado en orden a confirmar la viabilidad del animal tras la intervención por una parte, y, mediante un vendaje compresivo, para evitar el despegamiento del injerto como consecuencia de la presión ejercida sobre él por el hematoma originado.

Otra cuestión planteada fue el tiempo de aplicación de la MCP, no sólo su duración total sino también el número de horas al día que los animales estarían situados en el dispositivo movilizador. Si bien O'Driscoll y Salter objetivaron mejores resultados tras MCP durante cuatro semanas a un ritmo de 24 horas al día²⁶², los mismos autores habían demostrado ya una diferenciación condral del tejido de reparación tras dos semanas de aplicación de este régimen de movilización, tanto en defectos sin recubrir³¹², como en implantes intraarticulares libres de periostio²⁶⁰ y en defectos recubiertos con periostio invertido^{261,263,315}. Por ello se decidió la aplicación en este trabajo de la MCP durante 2 semanas.

La buena tolerancia de los conejos a la MCP durante 24 horas ha sido una constante referida en los trabajos de Salter y O'Driscoll. Dicha tolerancia, basada en la observación de que los animales duermen y se alimentan correctamente y obtienen una ganancia de peso adecuada, es justificada por los impulsos propioceptivos generados por la movilización constante que bloquearían por un mecanismo no especificado la percepción del dolor en la extremidad operada³¹². Sin embargo, en un estudio preliminar a su tesis, Cebamanos⁴³ observó un elevado índice de mortalidad por stress en los conejos sometidos a MCP continuada. Woo³⁸¹, Kwan¹⁸⁴,

Homminga¹⁴⁷ y Coutts⁵⁹ aplicaron la MCP durante ocho horas al día no objetivando diferencias en las características del tejido de reparación dependientes del tipo de movilidad, a excepción de Kwan, que observó mejores resultados en el grupo de MCP. Mukherjee²⁴⁹ en un estudio de la influencia de los cambios de presión hidrostática sobre la neocondrogénesis en cultivos de células periósticas, observó una mayor proliferación y síntesis de matriz al aplicar dichas variaciones de presión, no encontrando diferencias significativas a partir de las cuatro horas de aplicación con respecto a tiempos más prolongados.

Basados en estas experiencias y con objeto por una parte de minimizar las muertes por stress y por otra de aproximar la metodología a la realidad de nuestro medio hospitalario, en el que generalmente por falta de dispositivos la MCP se aplica de manera discontinua, se optó por un régimen de ocho horas diarias de MCP.

5.2 DISCUSIÓN DEL MÉTODO

5.2.1 TÉCNICA QUIRÚRGICA

Periostio

Las características del periostio y la capacidad de neocondrogénesis a partir de las células de su capa profunda han permitido su utilización tanto experimental como clínica en la reparación de defectos osteocondrales.

El origen embriológico de este tejido a partir del mesodermo, al igual que el pericondrio y el cartílago articular, indujo a pensar en una posible capacidad de transformación. Tonna³⁵³ y Ritsilä³⁰⁰ demostraron la presencia de células en la capa profunda del periostio dotadas de capacidad de diferenciación debida a un potencial fenotípico inherente que, en función de las condiciones del medio en que se encuentre, dará lugar a la formación de hueso o de cartílago^{252,253,254}. La importancia de las condiciones ambientales ha sido considerada esencial, de forma que en función de la vascularización, concentración de oxígeno y características de los tejidos o fluidos circundantes, la diferenciación evolucionará hacia la formación de hueso o de cartílago. La presencia de vasos^{358,360} y la concentración elevada de oxígeno darán lugar a la formación de hueso, mientras que la baja concentración de oxígeno¹⁷ y el medio sinovial³⁶² determinarán la diferenciación en cartílago.

La implantación de injertos libres de periostio bien como cuerpos libres intraarticulares^{66,260,290,366,382} bien recubriendo defectos osteocondrales^{161,181,239,247,261-263,305-307,316,367,368} ha permitido determinar la naturaleza y calidad del tejido neoformado y sus similitudes con el cartílago articular. Al comparar el empleo de periostio con el de pericondrio, el primero ofrece una mayor abundancia en la economía, un mejor manejo debido a la menor tendencia del periostio aislado a encogerse y a curvarse, una menor dificultad de obtención gracias a una mejor accesibilidad de las zonas donantes. El potencial condrogénico de ambos tejidos ha sido objeto de controversia. Vachon, en un estudio comparativo³⁶⁶, obtuvo cartílago en el 83%

de los casos en los que el implante intraarticular era de periostio frente a un 16% en aquellos casos en los que se utilizó pericondrio. Carranza^{39,40} sin embargo, no encontró diferencias significativas en los resultados obtenidos al comparar experimentalmente el potencial condrogénico del periostio frente al del pericondrio.

A pesar de que se ha demostrado la mayor capacidad condrogénica del periostio procedente de ilíaco y escápula¹⁰², se decidió la obtención del periostio a partir de la metáfisis proximal de la tibia debido a las siguientes razones:

- a) Facilidad de acceso a este segmento por contigüidad a través de la vía de abordaje empleada para la realización del defecto
- b) Presencia de un plano de clivaje entre la capa profunda del periostio y el hueso subyacente que permite una disección acurada preservando las células pluripotenciales del cambium.

Por todo ello, y sobre la base de los resultados obtenidos, consideramos válida la utilización de periostio para la reparación de defectos osteocondrales.

Instrumental

La utilización de brocas ha sido el método empleado habitualmente en aquellos trabajos en los que no se ha pretendido rellenar el defecto^{26,261,262}. En aquellas experiencias en las que se ha conservado el hueso subcondral, se ha empleado una fresa hueca, generalmente a motor^{7,59}. En este trabajo se ha empleado una trefina hueca de 4 mm de diámetro dado que se ha decidido preservar la porción trabecular del hueso subcondral para reimplantarla en el defecto con el fin de evitar un hundimiento del injerto de periostio. Si bien algunos autores han argumentado que el empleo de motor puede aumentar el riesgo de necrosis celular en los bordes del defecto debido al efecto térmico originado por el giro rápido de la trefina⁴³, se ha empleado este método por la menor dificultad técnica que supone frente al empleo de una fresa manual, el menor deterioro del instrumental y el menor riesgo de fractura al evitar la percusión sobre la trefina.

En todas las experiencias la profundidad de penetración del defecto osteocondral está señalada de manera aproximada. Del mismo modo, en este trabajo se ha señalado la trefina mediante cinta plástica adhesiva para obtener una profundidad de 4 mm.

Localización y tamaño del defecto

La localización del defecto dentro de la articulación ha variado según las experiencias. Su posicionamiento en áreas de carga (cóndilo interno, cóndilo externo, platillo tibial externo) o en áreas de fricción (surco intercondíleo, superficie rotuliana) depende fundamentalmente del tamaño del defecto y del tamaño de la rodilla del animal de experimentación. Coutts⁵⁸, en una experiencia diseñada con el fin de determinar la localización ideal del defecto y el período más adecuado de inmovilización postoperatoria, realizó defectos de 4mm de diámetro y 8 mm de profundidad en todas las áreas señaladas en rodillas de conejos adultos y los recubrió con

injertos libres de pericondrio inmovilizando las rodillas durante periodos variables entre 0 días y dos semanas. Transcurrido este periodo observó peores resultados en el recubrimiento de la superficie rotuliana y consideró el cóndilo interno como la zona con mejores condiciones para la realización del defecto debido a su morfología convexa que permite un contacto total entre el injerto y el lecho receptor. Amiel⁷ sin embargo, señaló un elevado índice de fracturas de hasta el 20% al emplear esta localización y una trefina de 4 mm de diámetro. Por este motivo O'Driscoll²⁶² disminuyó el tamaño de la trefina y Mow²⁴⁷ realizó el defecto en el cóndilo interno pero fuera de la zona de carga, en áreas proximal y posterior. La superficie articular rotuliana ha sido también empleada como asiento del defecto osteocondral en diversos trabajos. Jaroma¹⁶¹ obtuvo en conejos un cartílago hipertrófico tras espongiación y recubrimiento con periostio, concluyendo que podría ser útil el empleo de esta técnica para la reparación de lesiones del cartílago patelar como la condromalacia o la artrosis. Hoikka¹⁴³ y Korkala¹⁷⁹ presentaron una serie de pacientes afectados de lesiones traumáticas y degenerativas patelares tratadas mediante injerto de periostio invertido con buenos resultados. Otros autores, sin embargo, han objetivado resultados menos satisfactorios en esta zona debido a las sollicitaciones mecánicas a fricción y cizalladura condicionadas por las características anatómicas de incongruencia articular y por el complejo de fuerzas musculares actuantes^{85,239}. El surco patelar ofrece una superficie de tamaño adecuado para la realización de un defecto de 4 mm de diámetro e incluso ha sido objeto de experiencias en las que el defecto abarcó toda su amplitud^{145,262,263,305,382}. Después de analizar todos estos factores, se decidió emplear el surco patelar como lugar de asiento para la creación del defecto en este trabajo.

El tamaño del defecto viene determinado tanto por su diámetro como por la profundidad que alcanza. La capacidad de reparación del tejido condral cuando la lesión afecta tan solo al espesor del cartílago es prácticamente nula^{19,36,38}. Por el contrario, si la lesión afecta también al hueso subcondral, el proceso reparativo da lugar a un tejido de características fibrosas o fibrocartilaginosas a partir de la proliferación de capilares sobre el coágulo originado localmente^{36,68,206,207}. Independientemente de la localización del defecto, el proceso de reparación es tanto mayor cuanto menor es su tamaño. Convery⁵⁷ demostró una ausencia de reparación en defectos de 9 mm mientras que defectos menores de 3 mm se recubrían completamente en un periodo máximo de tres meses. Buckwalter³² afirmó que el tamaño óptimo de los defectos debería de ser de 1 mm, tamaño también empleado por Salter³¹² y Meachim²²², Jackson¹⁵⁹ no observó al año ningún tipo de reparación espontánea en defectos de 6 mm realizados sobre el cóndilo medial en cabras.

Considerando estos razonamientos sobre el tamaño del defecto en el proceso de reparación espontánea, cabe pensar que siguen siendo válidos cuando sobre el defecto se implanta un injerto de periostio. Cuando se comparan los resultados entre injertos considerados mayores (dimensiones mayores de 7 mm de diámetro) y los considerados menores (3.5 a 4 mm de diámetro), se aprecia una mejor calidad en el tejido de reparación de estos últimos. Es por ello que en el presente experimento se decidió el empleo de defectos de 4 mm de diámetro.

AUTOR	ESPECIE	TEJIDO	LOCALIZA- CION	DIAMETRO	PROFUNDI- DAD
Engkvist 1975	Conejo	Pericondrio auricular	Cavidad glenoidea	Toda la superficie	Subcondral
Ohlsen 1976	Conejo	Pericondrio auricular	Cavidad glenoidea	Toda la superficie	Subcondral
Engkvist 1979	Conejo	Pericondrio costal y auricu- lar	Cuerpo libre		
Engkvist 1979	Perro	Pericondrio auricular	Superficie tibia y femur	Toda la superficie	Subcondral
Engkvist 1979	Conejo	Pericondrio costal	Cóndilo medial Cóndilo lateral	5 mm	Subcondral
Salter 1980	Conejo	Ninguno	Cóndilo medial Cóndilo lateral	1 mm	4 mm
Kon 1981	Conejo	Pericondrio auricular	Platillo tibial externo	Toda la superficie	Subcondral
Poussa 1981	Conejo	Periostio	Cuerpo libre		
Upton 1981	Conejo	Pericondrio auricular	Rótula	Toda la superficie	Subcondral
Rubak 1982	Conejo	Periostio	Surco patelar	Rectangular 7x14 mm	Subcondral
Ohlsen 1983	Conejo	Pericondrio costal	Ambos cóndilos	8 a 10 mm	Subcondral
Coutts 1984	Conejo	Pericondrio costal	Cóndilo medial Surco patelar Rótula	5 mm	8 mm
O'Driscoll 1984	Conejo	Periostio	Cuerpo libre		
Amiel 1985	Conejo	Pericondrio costal	Cóndilo medial	4 mm	8 mm
Gomar 1986	Conejo	Menisco autólo- go	Cóndilo medial	2 a 3 mm	Subcondral
O'Driscoll 1986	Conejo	Periostio	Cóndilo medial	3.5 mm	Subcondral

Tabla 28: Tejido empleado, localización del defecto, diámetro y profundidad de éste en los trabajos experimentales reseñados.

AUTOR	ESPECIE	TEJIDO	LOCALIZA- CION	DIAMETRO	PROFUNDI- DAD
O'Driscoll 1986	Conejo	Periostio	Surco patelar	Rectangular 5x10 mm	Subcondral
Gomar 1987	Conejo	Menisco autólo-	Cóndilo medial	3 mm	2 mm

		go			
Jaroma 1987	Conejo	Periostio	Rótula	Toda la superficie	Subcondral
Woo 1987	Conejo	Pericondrio costal	Cóndilo medial	4 mm	Subcondral
O'Driscoll 1988	Conejo	Periostio	Surco patelar	10 mm	Subcondral
Delaney 1989	Conejo	Periostio	Cuerpo libre		
Homminga 1989	Conejo	Pericondrio costal	Surco patelar	Rectangular 10x5 mm	Subcondral
Kwan 1989	Conejo	Pericondrio costal	Cóndilo medial	4 mm	Subcondral
Vachon 1989	Caballo	Periostio Pericondrio esternal	Cuerpo libre		
Zarnett 1989	Conejo	Periostio	Surco patelar	Rectangular 7.5x15 mm	Subcondral
Billings 1990	Conejo	Pericondrio costal	Cóndilo medial	3.7 mm	5 mm
Martin 1990	Conejo	Menisco homó- logo	Cóndilo medial	3 mm	4 mm
Homminga 1991	Oveja	Pericondrio de conejo (Xenoinjerto)	Cóndilo medial	Rectangular 5x10 mm	Subcondral
Martin 1991	Conejo	Menisco de perro (Xenoinjerto)	Cóndilo medial	3 mm	Subcondral
Mow 1991	Conejo	Periostio	Cóndilo medial	4 mm	4 mm
Vachon 1991	Caballo	Periostio	Articulación radiocarpiana	10 mm	3 mm
Cebamanos 1992	Conejo	Periostio	Surco patelar	3.5 mm	3 mm
Argün 1993	Conejo	Periostio y fas- cia lata	Cóndilo medial	7x14 mm	Subcondral
Coutts 1992	Conejo	Pericondrio costal	Cóndilo medial	4 mm	Subcondral

Tabla 28 (Continuación): Tejido empleado, localización del defecto, diámetro y profundidad de éste en los trabajos experimentales reseñados.

AUTOR	ESPECIE	TEJIDO	LOCALIZA- CION	DIAMETRO	PROFUNDI- DAD
Kreder	Conejo	Periostio	Surco patelar	5 mm	10 mm

1994					
Ballesteros 1994	Conejo	Pericondrio Costal	Cóndilo medial	4 mm	3 mm
Perez 1996	Conejo	Periostio	Cóndilo medial	4 mm	3 mm
Carranza 1999	Conejo	Periostio y peri- condrio	Patela	6 mm	3 mm
Chang 1999	Cerdo	Periostio	Cóndilo medial	10 mm	8 mm
García 1999	Conejo	Periostio	Cóndilo medial	4 mm	3 mm
Katsumi 1999	Conejo	Periostio	Surco patelar	5x4 mm	2 mm
Carranza 2000	Conejo	Periostio	Cóndilo medial	4 mm	4 mm
Wang 2000	Cerdo	Periostio	Cóndilo lateral	9 mm	10 mm
Jackson 2001	Cabra	Ninguno	Cóndilo medial	6 mm	6 mm

Tabla 28 (Continuación): Tejido empleado, localización del defecto, diámetro y profundidad de éste en los trabajos experimentales reseñados.

Método de fijación del injerto

La fijación del injerto ha constituido un importante problema en los estudios previos, ya que el inicio de la movilización puede condicionar el desprendimiento del tejido apuesto. Demostrado el efecto negativo de la inmovilización sobre el cartílago^{82,88} la mayoría de los autores consideran necesaria la obtención de un anclaje firme y seguro con el fin de asegurar una movilidad precoz sin riesgo de desprendimiento del injerto. Para ello se han empleado diversas técnicas:

- a) Sutura del injerto al cartílago adyacente: Realizada de manera exclusiva en defectos mayores^{85,169,200,262,263,305,382}.
- b) Adhesivo de fibrina: Posee un efecto rápido de pegado y no interfiere con el procedimiento de reparación biológica. Este adhesivo ha sido empleado tanto en cirugía experimental^{103,145,239,276,367,379} como en aplicación clínica. Niedermann²⁵⁷ lo utilizó para la reparación de lesiones de osteocondritis y osteonecrosis de la rodilla mediante injertos libres de periostio. Johansson¹⁶⁵ lo empleó para el tratamiento de lesiones de la mano mediante el procedimiento por él denominado "artroplastia de pericondrio".
- c) Cianoacrilato: Su utilización ha sido cuestionada debido a la escasa biocompatibilidad, el elevado índice de despegamientos secundarios y a la aparición de reacciones inflamatorias y a cuerpo extraño⁷⁹.

- d) Utilización del injerto como envoltorio de un fragmento óseo introducido a presión en el defecto sin sutura ni adhesivo en los bordes: O'Driscoll²⁶² empleó hueso esponjoso de la metáfisis tibial, Woo³⁸¹ el cilindro óseo extraído del propio defecto femoral, Mow²⁴⁶ hueso cortical de la metáfisis tibial y hueso sintético, y Billings²⁶ empleó pericondrio invertido para recubrir un cilindro de matriz ósea desmineralizada obtenida del propio defecto.
- e) Colocación del injerto directamente apuesto sobre el lecho del defecto previamente rellenado con hueso esponjoso y fosfato tricálcico⁴³.

Dados los resultados obtenidos según esta última técnica, en los que sólo se objetivó un caso de desprendimiento del injerto, se decidió colocar directamente el periostio sobre el relleno de hueso esponjoso obtenido a partir del cilindro extraído del defecto. El pequeño hematoma residual que quedaba sobre él permitió el posicionamiento del tejido nivelado con el cartílago adyacente. Intraoperatoriamente, y tras la reducción de la rótula a su posición original, se desarrollaron varios ciclos de movilidad pasiva de la articulación en todo su arco de flexoextensión comprobándose la estabilidad del implante. La ausencia de despegamiento en todos los casos ha permitido considerar esta técnica como válida.

Autor	Fijación
Engkvist 1975	Sutura
Ohlsen 1976	Sutura
Engkvist 1979	Sutura
Engkvist 1979	Sutura
Engkvist 1979	Sutura
Salter 1980	Sin Recubrir
Kon 1981	Sutura
Poussa 1981	Cuerpo libre
Upton 1981	Sutura
Rubak 1982	Sutura

Autor	Fijación
O'Driscoll 1984	Cuerpo libre
Amiel 1985	Sutura
Gomar 1986	Sin fijar
O'Driscoll 1986	Plug
O'Driscoll 1986	Sutura
Gomar 1987	Sin fijar
Jaroma 1987	Sutura
Woo 1987	Plug
Homminga 1989	Adhesivo de fibrina
Vachon 1989	Cuerpo libre

Autor	Fijación
Zarnett 1989	Plug
Kwan 1989	Plug
Billings 1990	Plug
Martin 1990	Sutura
Homminga 1991	Adhesivo de fibrina
Martin 1991	Sutura
Mow 1991	Plug
Vachon 1991	Adhesivo de fibrina
Cebamanos 1992	Sin fijar
Coutts 1992	Plug

Tabla 29: Tipo de fijación empleada en los trabajos experimentales reseñados.

Autor	Fijación
Ohlsen 1983	Adhesivo de fibrina

Autor	Fijación
O'Driscoll 1988	Sutura

Autor	Fijación
Kreder 1994	Adhesivo de fibrina

Coutts 1984	Sutura
----------------	--------

Delaney 1989	Cuerpo libre
-----------------	-----------------

García 1999	Adhesivo de fibrina
----------------	------------------------

Tabla 29 (Continuación): Tipo de fijación empleada en los trabajos experimentales reseñados.

Orientación del periostio. Naturaleza del relleno del defecto

En la capa profunda del periostio se encuentran las células con capacidad diferenciadora, y por esta razón la mayoría de autores han colocado esta superficie en contacto con el medio sinovial articular.

Al comparar la calidad del tejido regenerado según la orientación del injerto, O'Driscoll²⁶² obtuvo cartílago de características hialinas en un 95% de los casos en los que el periostio había sido colocado con su capa profunda dirigida hacia la cavidad articular, mientras que sólo aparecía en un 22% de los casos en los que el periostio no se había invertido. Kon¹⁷⁷, empleando pericondrio, obtuvo un 88% y un 40% respectivamente en las mismas situaciones. Ohlsen²⁷⁶ empleando pericondrio, y Jaroma¹⁶¹ empleando periostio, no observaron, sin embargo, diferencias en los resultados dependientes de la orientación del tejido. Sumándonos a la mayoría de los autores, se ha colocado el injerto con la capa profunda orientada hacia la articulación.

Los defectos osteocondrales han sido rellenados con el propio hueso esponjoso extraído^{7, 57, 59, 381}, con injerto esponjoso de la metáfisis tibial²⁶¹, con injerto cortical de la metáfisis tibial²⁴⁷, con matriz ósea desmineralizada²⁶, con hueso sintético degradable²⁴⁷ y con un composite hueso esponjoso autólogo-cerámica biorresorbible⁴³.

La implantación de hueso autólogo ofrece una respuesta variable en los distintos experimentos. O'Driscoll²⁶¹ encontró a las cinco semanas una progresiva sustitución del hueso y ocasionalmente su unión con el hueso subcondral. Por el contrario Amiel⁷ a las seis semanas afirmó que el hueso permanecía necrótico existiendo un despegamiento entre éste y el tejido regenerado. Coutts⁵⁹, si bien inicialmente refirió este mismo proceso, observó una progresiva incorporación del hueso y la fijación de éste al tejido neoformado. En este trabajo se consideró imprescindible la colocación de un sustrato en el fondo del defecto con el fin de evitar el hundimiento del injerto de periostio. Debido a la sencillez de la técnica, la ausencia de antigenicidad y los resultados reportados con anterioridad se optó por el relleno del defecto con el propio hueso esponjoso obtenido del cilindro osteocondral procedente del defecto. A pesar de que todo el cartílago y el hueso cortical fueron eliminados de dicho cilindro, éste se recolocó en el defecto en posición invertida, para evitar los artefactos originados por posibles restos condrales.

5.2.2 MÉTODO MECÁNICO DE INDENTACIÓN

El experimento de indentación es el método más empleado para el estudio de las propiedades mecánicas del cartílago articular^{6, 56, 80, 139, 141, 148, 168, 170, 171, 246, 280, 281, 333, 334}. Las ventajas de este tipo de prueba sobre los experimentos tensiles y de compresión confinada son:

- a) No requiere preparación específica del espécimen
- b) Se realiza un análisis de las propiedades mecánicas del cartílago in situ, es decir, sobre el hueso, en condiciones que se asemejan a las fisiológicas
- c) Permite analizar la variación de las propiedades del cartílago en los distintos puntos de la superficie articular^{8, 111, 132, 133} sin afectar la ultraestructura del tejido.

El principal modo de carga del cartílago articular es por compresión aplicada perpendicularmente a la superficie articular. Durante el caminar normal, las fuerzas compresivas son aplicadas y eliminadas rápida y cíclicamente. Por ello es necesaria la comprensión de la respuesta del cartílago frente a una fuerza compresiva aplicada de repente. La respuesta inicial del cartílago es un componente principal de la respuesta total de éste. La determinación de la rigidez elástica del cartílago articular permite el análisis de sus propiedades mecánicas a corto plazo y por tanto el abordaje de su comportamiento mecánico desde un punto de vista dinámico.

5.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.3.1 RESULTADOS MACROSCÓPICOS

Los resultados macroscópicos a las 8 semanas (65.1% buenos, 27.9% regulares y 6.9% malos) son similares a los obtenidos por otros autores que han empleado el mismo tejido de recubrimiento y han realizado el sacrificio en un periodo de tiempo semejante. Moran²³⁹, obtuvo unos valores medios de distribución de frecuencias aproximados. Mow²⁴⁷ calificó sus resultados como buenos en el 70% de los casos. Cebamanos⁴³ presentó buenos resultados en el 72.5% de los casos, regulares en el 17.5% y malos en el 10%, con un valor medio de 1.62 puntos, puntuación que, si bien es discretamente mayor que la del grupo MAI y menor que la del grupo MCP en este trabajo (1.45 y 1.71 respectivamente), no difiere significativamente de la media resultante de ambos grupos (1.58 puntos). Rubak³⁰⁷, sin embargo, describió peores resultados macroscópicos a las 8 semanas, pero este hecho se debió probablemente al efecto de tres semanas de inmovilización previas a otras cinco de removilización.

Con respecto a la movilidad, los resultados tampoco difieren significativamente de los descritos por otros autores, con una presencia de contracturas en un 6.25% de los casos de Cebamanos⁴³, en un 0% de los de Moran²³⁹ y en un 4.7% de los casos pertenecientes a este estudio. A las 36 semanas se objetivó un empeoramiento significativo de las características macroscópicas tanto articulares como del injerto, con un 14.2% de buenos resultados, un 71.4% de resultados regulares y un 14.2% de malos, valores resultantes fundamentalmente de la alteración en la coloración y en las características de uniformidad de superficie del tejido de reparación. Estos datos coinciden con los de Engkvist⁸⁵ quien, empleando pericondrio, demostró la presencia de fenómenos degenerativos a partir de un año, y con los de O'Driscoll²⁶³, que publicó hasta un 73% de resultados regulares y malos en el mismo periodo. Rubak³⁰⁵ y Carranza⁴¹ con periostio y Coutts⁵⁹ con pericondrio, no observaron sin embargo degradación a largo plazo y Kwan¹⁸⁴ describió incluso mejores resultados al año.

5.3.2 RESULTADOS HISTOLÓGICOS E HISTOQUÍMICOS

Tipo de tejido predominante

Considerando a O'Driscoll²⁶² como autor de referencia, se ha tomado como tejido predominante a aquél que aparece en una proporción igual o superior al 50% del tejido de reparación.

A las 8 semanas, el tejido predominante fue considerado con características hialinas en el 69.7%, fibrocartilaginoso en el 11.6% y fibroso en el 18.6% globalmente. Atendiendo a la movilización, los porcentajes fueron de 71.4%, 9.5% y 19% en el grupo MCP y de 68.1%, 13.6% y 18.1% en el grupo MAI.

Estos valores son similares a los obtenidos por O'Driscoll en cóndilo femoral²⁶¹ para el grupo MCP, pero con un porcentaje sensiblemente mayor de tejido con características hialinas en el grupo MAI del presente trabajo, en el que el defecto fue realizado en surco patelar (tabla 30). Este hecho se podría justificar según O'Driscoll en la diferente distribución de cargas y la presencia de mayores sollicitaciones mecánicas sobre la rótula como consecuencia de la contracción del cuádriceps.

	Hialino		Fibrocartilago		Fibroso o hueso	
	O'Driscoll	Martín	O'Driscoll	Martín	O'Driscoll	Martín
Inmovilización	10%		30%		60%	
MAI	10%	68.1%	30%	13.6%	60%	18.1%
MCP	70%	71.4%	20%	9.5%	10%	19%

Tabla 30: Tipo de tejido predominante según pauta de movilización en el experimento de O'Driscoll de 1986 en cóndilo femoral y en el presente trabajo en surco patelar.

Según diversos autores^{260,262,263,312}, el uso de la movilización continua pasiva postoperatoriamente sería el factor más importante en la determinación de la aparición de cartilago de características hialinas. Sin embargo y, al igual que concluyeron Woo³⁸¹, Kwan¹⁸⁴, Homminga¹⁴⁷ y Coutts⁵⁹, en el presente trabajo no se han demostrado diferencias en la aparición de uno u otro tipo de tejido de reparación en función del tipo de movilidad aplicado postoperatoriamente (Tabla 31, Figura 75).

	Inmovilización	MAI	MCP
Salter 1980	8%	9%	52%
O'Driscoll 1984	8%		59%
O'Driscoll 1986	79%	70%	95%
O'Driscoll 1986	10%	10%	70%

Woo 1987		54%	60%
Delaney 1989	13%		63%
Coutts 1992		58%	56%
Cebamanos 1992		37.5%	
Martín 2000		68.1%	71.4%

Tabla 31: Frecuencias de cartílago de características hialinas según tipo de movilidad postoperatoria.

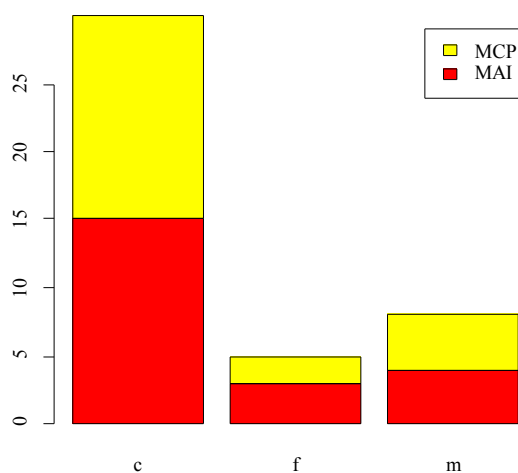


Figura 75: Gráfico comparativo entre los distintos tipos de tejido regenerado según pauta de movilización postoperatoria. (c: cartílago hialino, f: fibrocartílago, m: tejido fibroso).

A las 36 semanas, la distribución según tipo de tejido fue la siguiente:

- Grupo MAI: cartílago hialino 0%, fibrocartílago 75%, tejido fibroso 25%
- Grupo MCP: cartílago hialino 33%, fibrocartílago 33%, tejido fibroso 33%.

Estos datos indicarían un menor deterioro a largo plazo del tejido sometido a MCP (p -value=0.91), observación que coincide con los resultados de los trabajos de O'Driscoll²⁶³ y de Kwan¹⁸⁴, sin embargo, debido al limitado número de especímenes sacrificados a las 36 semanas, no podemos justificar de forma suficiente esta afirmación.

Características estructurales y cartílago adyacente

Los parámetros que han definido las características estructurales (regularidad de la superficie, grado de integridad estructural, grado de unión al cartílago adyacente, nivel del tejido neofor-

mado, grado de adhesión al cartílago circundante y, exclusivamente en el presente trabajo, presencia de proteoglicanos) presentan una enorme variabilidad en la literatura.

Esta variabilidad puede ser atribuida a las distintas metodologías empleadas, aplicación de protocolos diferentes de movilización postoperatoria y tiempos de sacrificio desiguales, que condicionan la observación de distintos grados de maduración condral y la aparición o no de fenómenos degenerativos. Los resultados obtenidos para la naturaleza del tejido y las características estructurales en diferentes trabajos se resumen comparativamente en la tabla 32

	O'Driscoll 1986		O'Driscoll 1986	Vachon 1991	Moran 1992	Cebamanos 1992	Martín 2000	
	MAI	MCP					MAI	MCP
<u>Naturaleza del tejido regenerado</u>								
Cart. Hialino	70	95	10	--	60	37.5	68.1	71.4
Fibrocartilago	15	0	30	50	20	47.5	13.6	9.5
Fibroso	15	5	60	50	20	15	18.1	19
Exclusivo hial	20	50	--	--	--	--	--	--
<u>Regularidad de la superficie</u>								
Lisa o intacta	40	60	20	80	60	52.5	50	71.4
Fisuras men.	35	35	--	20	--	32.5	31.8	14.2
Ruptura com.	25	5	80	--	7	15	18.1	14.2
<u>Integridad Estructural</u>								
Normal	30	70	--	--	60	15	59	76.1
Ligera rupt.	40	30	--	--	20	60	31.8	14.2
Desint severa	30	0	--	--	20	25	9	9.5
<u>Unión cartílago adyacente</u>								
Completa	41	65	0	--	20	72.5	54.5	71.4
Parcial	47	23	20	--	40	22.5	45.4	28.5
Ninguna	12	12	80	--	40	5	0	0
<u>Nivel tejido</u>								
Nivelado	29	29	--	--	86	57	40.9	57.1
Sobreelevado	71	71	--	--	43	22.5	40.9	28.5
Deprimido	0	0	--	--	13	20	18.1	14.2
<u>Cartílago vecino</u>								
Cel. Normal	--	--	--	--	47	67.5	63.6	71.4
Hipocel mod.	--	--	--	--	40	32.5	36.3	19
Hipocel sev.	--	--	--	--	13	0	0	9.5

Tabla 32: Resultados comparativos del tejido neoformado y cartílago vecino según diferentes autores expresados en porcentajes.

Tabla 32 (Continuación): Resultados comparativos del tejido neoformado y cartílago vecino según diferentes autores expresados en porcentajes.

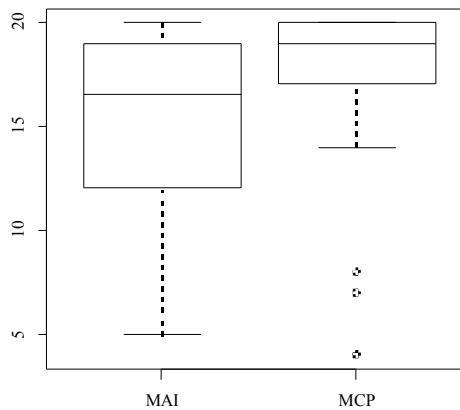
Comparando nuestros resultados con los de O'Driscoll²⁶², éstos son similares en el grupo MAI en cuanto al tipo de tejido predominante y regularidad de la superficie, observándose en el trabajo de O'Driscoll un mayor índice de disrupción de la superficie y de la integridad estructural, una menor unión al cartílago adyacente y una mayor frecuencia de sobre elevación del tejido neoformado, datos todos ellos que podrían corresponder a una mayor inmadurez del tejido de reparación en comparación con el obtenido en el presente trabajo, con cuatro semanas más de evolución.

Atendiendo a la movilización postoperatoria, el grupo de MCP presenta unas características estructurales y del cartílago vecino similares a las del grupo MAI, con unas puntuaciones totales que no presentan diferencias significativas (p-value=0.44) (Figura 76).

Figura 76: Resultados c

Los resultados a la res, debido a la ap: integridad estruct: circundante (p-valu

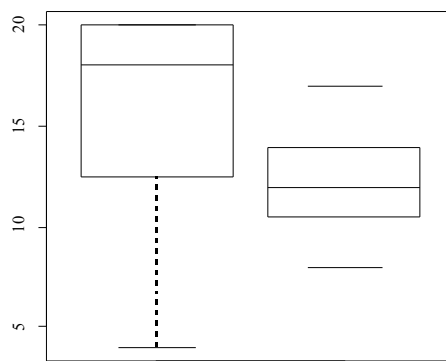
Figura 77: Res



vilidad postoperatoria

las puntuaciones totales meno-
rupción de la superficie y de la
y or hipocelularidad del cartílago

las 8 y a las 36 semanas



5.3.2 Resultados histomorfométricos

Los estudios histomorfométricos del tejido regenerado a partir de implantes de periostio invertido son escasos en la literatura. Cebamano⁴¹ muestra en especímenes intervenidos un aumento del área total correspondiente al defecto creado que es incluso mayor en el área condral que en la ósea. Vachon³⁶⁷ observa a las 16 semanas un 23% de tejido fibrocartilaginoso, un 55.9% de tejido fibroso y un 20.9% de hueso en el tejido de reparación. Las mediciones realizadas en este trabajo han sido realizadas con el fin de determinar, no la cuantificación de los distintos tejidos componentes del tejido regenerado en el defecto (cartílago en sus múltiples estadios evolutivos, hueso y tejido fibrovascular), sino la influencia de la variable intervención y de la variable movilidad en el tejido normal y en el regenerado, así como su relación con los cambios en los parámetros biomecánicos. De este modo, a las ocho semanas, los especímenes intervenidos muestran un cartílago significativamente más grueso ($p < 0.0001$) que los control (Figura 78), si bien el hueso laminar subyacente no presenta cambios.

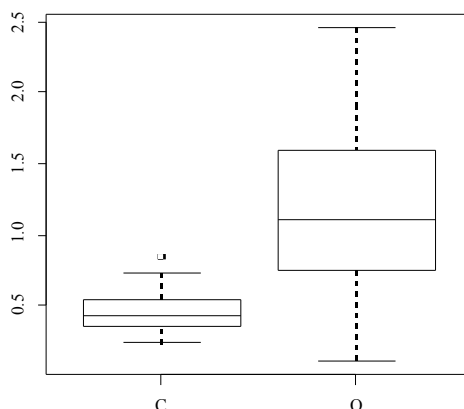


Figura 78: Grosor de cartílago normal y de tejido regenerado en especímenes operados

La variable movilización postoperatoria no influye en los parámetros histomorfométricos, no existiendo diferencias significativas en los grosores y áreas de cartílago inducidas por la MCP ($p\text{-value}=0.89$)(Figura 79).

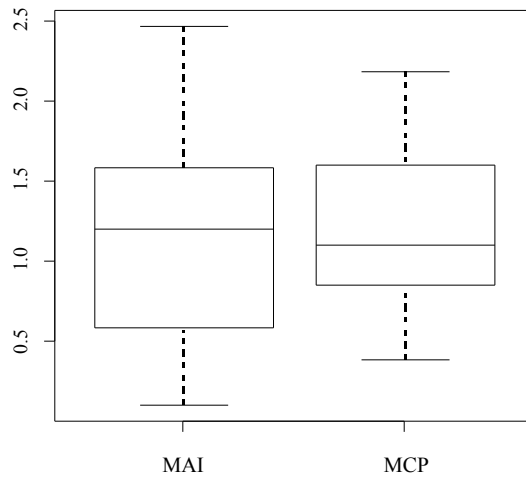


Figura 79: Grosos de tejido regenerado según grupo de movilización.

Tanto el grosor como el área correspondiente de tejido regenerado disminuyen drásticamente a las 36 semanas (Figura 80) tanto en el grupo de MAI como en el de MCP ($p\text{-value}=1.92e-13$), pudiendo indicar este hecho la aparición de fenómenos degenerativos del mismo.

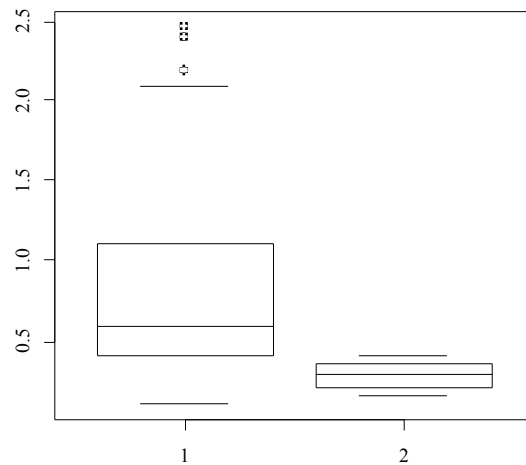


Figura 80: Grosor del tejido regenerado a las 8 y 36 semanas.

5.3.3 Resultados mecánicos

La comparación entre las propiedades viscoelásticas de una superficie de artroplastia frente al cartílago articular normal fue estudiada inicialmente por Coletti⁵⁶ en 1972. Desde entonces ha habido escasos intentos de evaluar las propiedades viscoelásticas del tejido de reparación del cartílago articular. Whipple estudió el tejido de reparación en un modelo porcino. Sus resultados, sin embargo, se limitaron al fibrocartílago. El primer estudio sobre tejido de reparación con características hialinas obtenido a partir de injertos de pericondrio invertido fue realizado por

Woo³⁸¹ en 1987. Sus resultados mostraron que las propiedades mecánicas del neocartílago mejoraban progresivamente con el tiempo hasta hacerse similares a las del cartílago normal a partir de las 26 semanas postoperatorias, y que la aplicación de la MCP influía favorablemente en estas propiedades. Kwan¹⁸⁴ obtuvo unos resultados similares y, extendiendo el estudio a largo plazo, observó que las características mecánicas no se degradaban con el tiempo no siendo modificadas por la MCP al año. Coutts⁵⁹ obtuvo las mismas conclusiones. En nuestro estudio, el tejido de reparación a partir de injertos de periostio invertido en la rodilla del conejo ha mostrado un comportamiento viscoelástico caracterizado por la aparición de una respuesta oscilatoria transitoria similar a la descrita por Bader¹⁵ sobre cartílago humano normal. Al igual que en estos trabajos, el coeficiente de rigidez elástica ha mostrado una relación inversamente proporcional al grosor del tejido en estudio (Figura 81) y el hueso subyacente no ha mostrado influencias sobre las mediciones realizadas (Figura 82), datos que refuerzan la validez del método de estudio mecánico.

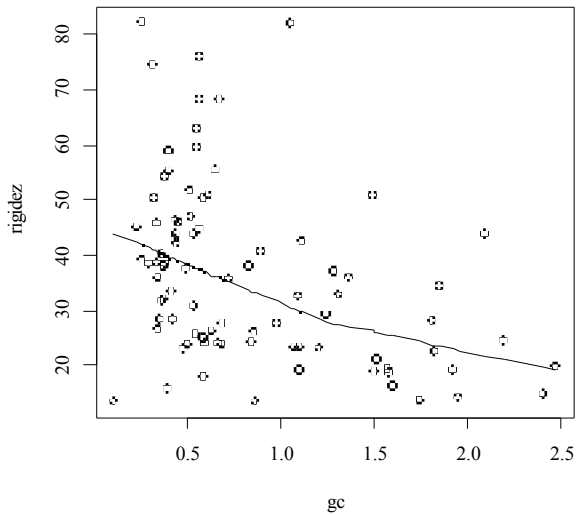


Figura 81: Gráfico rigidez elástica/ grosor del cartílago

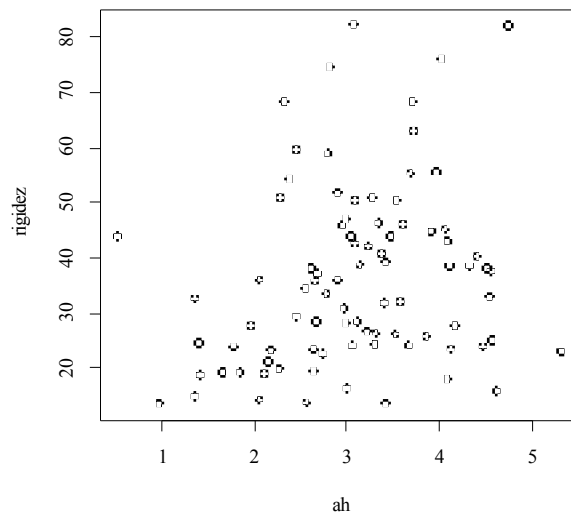
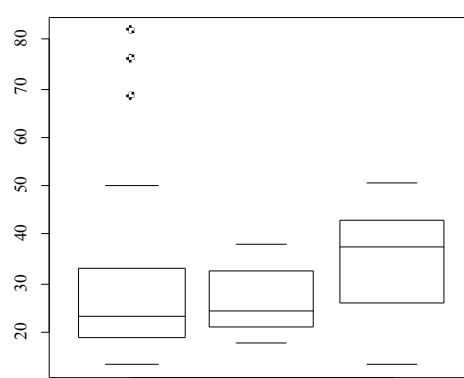
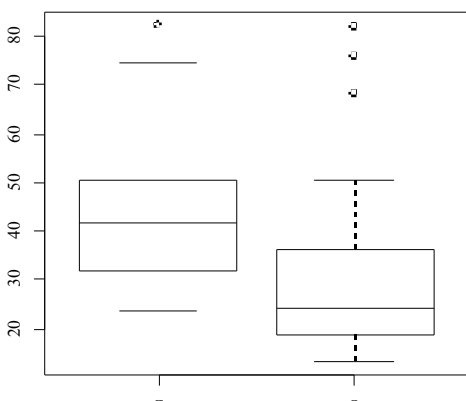


Figura 82: Gráfico rigidez elástica/ área de hueso

Al igual que en los experimentos de Woo³⁸¹, Kwan¹⁸⁴ y Coutts⁵⁹, el tejido de reparación con características hialinas muestra un comportamiento mecánico similar al cartílago normal, si bien la rigidez elástica del neocartílago es menor que la del cartílago articular normal (p-



value=0.0001) (Figura 83), este hecho parece ser debido exclusivamente a un mayor grosor del primero y no a diferencias en las propiedades intrínsecas del tejido, ya que el tejido fibroso muestra una mayor rigidez que el tejido con características hialinas independientemente de su grosor (Figura 84).

Figura 83: Gráfico comparativo entre la rigidez del cartílago normal y del tejido regenerado.

Figura 84: Rigidez según tipo de tejido regenerado (c. Hialino, f: fibrocartílago, m: fibroso).

La rigidez elástica no se ha visto modificada por el patrón de movilidad postoperatoria (Figura 85), no observándose ningún efecto beneficioso de la MCP sobre las propiedades mecánicas del tejido (p-value=0.2).

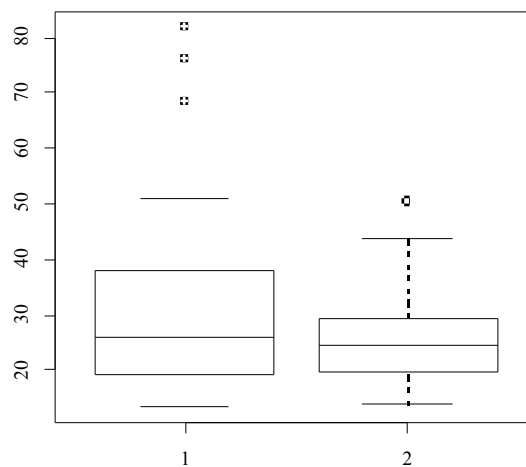
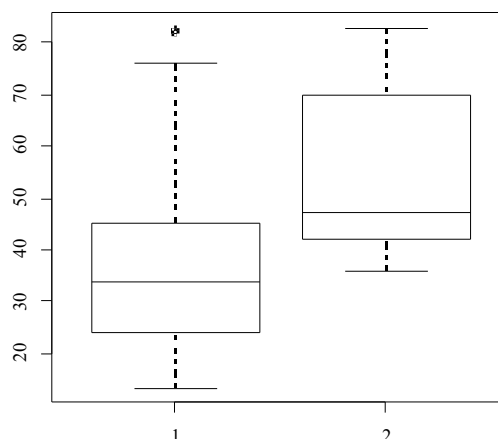


Figura 85: Rigidez según tipo de movilización.

Contrariamente a los resultados obtenidos por los autores referidos, a largo plazo se produce una modificación de los parámetros mecánicos en forma de un aumento significativo de la rigidez elástica (p-value=0.0009) (Figura 86) lo que parece indicar un deterioro de las propiedades mecánicas debido a la aparición de fenómenos degenerativos y de adelgazamiento del tejido de reparación.



5.3.4 Durabilidad del tejido de reparación

Los resultados de este trabajo refuerzan de nuevo la hipótesis de que los injertos libres de periostio invertido sobre defectos condrales de espesor completo pueden originar una nueva superficie tisular con características que semejan el cartílago hialino tanto macroscópicamente como desde el punto de vista histológico como histoquímico. El uso de la movilización continua pasiva postoperatoriamente no ha influido en la frecuencia de aparición de tejido con características hialinas ni tampoco en sus parámetros histomorfométricos ni mecánicos, si bien sí que ha influido en la aparición de unas mejores características estructurales tanto del tejido de regeneración como del cartílago circundante. La rigidez elástica del tejido de reparación es inversamente proporcional al grosor de éste, al igual que en el cartílago normal, y es mayor en el tejido fibroso que en el cartílago inmaduro y en el hialino. El tejido regenerado muestra una rigidez menor que el cartílago normal, pero esto parece ser debido exclusivamente a un mayor grosor del primero, por lo que mecánicamente podemos suponer que se comportan igual.

Frente a estos resultados a corto plazo cabe preguntarse qué es lo que ocurrirá con el tejido regenerado con mayor tiempo de evolución.

Engkvist⁸⁵ demostró la presencia de signos degenerativos del tejido regenerado mediante injertos de pericondrio a partir de un año. Upton³⁶⁴ objetivó a los 12 meses la presencia de un neocartílago originado a partir de pericondrio, cuya superficie era irregular, fibrilada y desorganizada, pero sin cambios aparentes sobre los especímenes sacrificados a los tres y seis meses. Rubak³⁰⁵ tampoco observó fenómenos degenerativos en el tejido de reparación tras un año de evolución. O'Driscoll²⁶³ mostró en un estudio realizado al año una presencia de cambios degenerativos en el tejido regenerado a partir de injertos de periostio con una frecuencia del 73% y del 46% en el cartílago circundante. Estos cambios eran mucho menores en aquellos especímenes en los que se había empleado la MCP, con frecuencias del 46% y del 0% respectivamente. Kwan¹⁸⁴ concluyó que el tejido regenerado mostraba unas características histológicas tanto más similares al cartílago normal cuanto mayor era el tiempo de evolución. Estas características se veían mejoradas al aplicar la MCP, sin embargo al año no existían diferencias mecánicas entre los grupos MCP y MAI. La misma observación de una mejoría de las características estructurales y mecánicas con el tiempo fue realizada por Coutts⁵⁹ quien, sin embargo, no encontró diferencias histológicas inducidas por la MCP.

En el presente estudio, a largo plazo (36 semanas), se produce un deterioro del tejido de reparación, con una mayor frecuencia de aparición de tejido fibroso, lo que parece indicar una degeneración del neocartílago de características hialinas. Las características estructurales también se ven afectadas, con la aparición de fenómenos degenerativos como adelgazamiento y depresión del tejido de reparación, fibrilación de la superficie, desintegración de la integridad estructural, mejor unión al cartílago adyacente y mayor hipocelularidad del cartílago circundante. Todas estas alteraciones condicionan un aumento de la rigidez elástica del tejido, hecho que

parece suponer un deterioro de las propiedades mecánicas de éste. Si bien el número de especímenes estudiados a largo plazo es pequeño, los resultados obtenidos parecen indicar que, a pesar de que a partir de injertos libres de periostio invertido se puede obtener un tejido con características histológicas, histoquímicas y mecánicas similares a las del cartílago hialino, éstas se modifican a largo plazo, apareciendo fenómenos degenerativos. Estos fenómenos aparecen en menor cuantía en el grupo sometido a movilización continua pasiva, por lo que ésta ejercería un efecto protector sobre el tejido de reparación.

6. CONCLUSIONES

1. El tejido de reparación obtenido a partir de injertos libres de periostio invertido sobre defectos osteocondrales de espesor completo, cuando presenta características hialinas, tiene un comportamiento viscoelástico similar al del cartílago hialino.
2. La rigidez elástica es menor en el tejido regenerado que en el cartílago normal, pero este hecho parece deberse a un mayor grosor del primero y no a una diferencia en las características estructurales.
3. La MCP no influye en la aparición de uno u otro tipo de tejido ni en los parámetros histomorfométricos. La rigidez elástica no se ha visto modificada a corto plazo por el patrón de movilidad postoperatoria, no observándose ningún efecto beneficioso de la MCP sobre las propiedades mecánicas del tejido a las 8 semanas, Sin embargo, a largo plazo, la MCP parece ejercer un efecto protector sobre el tejido de reparación, disminuyendo la aparición de fenómenos degenerativos y la alteración de las propiedades mecánicas.

4. A las 36 semanas se ha comprobado la aparición de fenómenos degenerativos con disrupción de la superficie y de la integridad estructural, menor presencia de proteoglicanos y mayor hipocelularidad del cartílago circundante, datos que coinciden con una alteración del comportamiento mecánico que se manifiesta por un aumento significativo de la rigidez elástica y que confirman la escasa durabilidad del tejido de reparación.

El potencial de diferenciación condral del periostio invertido a las ocho semanas es alto, con una condrogénesis del 69.7%. Este tejido es significativamente más grueso a las 8 semanas que el cartílago control, si bien el hueso laminar subyacente no presenta cambios significativos.

Si bien las propiedades histológicas, histomorfométricas y mecánicas del tejido regenerado a partir de injertos de periostio invertido son similares a las del cartílago normal a las 8 semanas, su escasa durabilidad, con aparición de importantes fenómenos degenerativos a las 36 semanas no permite afirmar su validez como elemento sustitutivo del cartílago articular en las lesiones condrales y osteocondrales de pequeño tamaño. Sin embargo, el escaso número de especímenes sacrificados a las 36 semanas en este trabajo hace necesario un estudio más profundo a largo plazo para reevaluar estas consideraciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed AM, Burke DL. In-vitro measurement of static pressure distribution in synovial joints - part I: tibial surface of the knee. *J Biomech Eng* 1983; 105:216-225.
2. Akeson WH, Miyashita C, Taylor TKF, La Violette D, Amiel D. Experimental arthroplasty of the canine hip. Extracellular matrix composition in cup arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1969; 51A:149-164.
3. Akizuki S, Mow VC, Muller F, Pita JC, Howell DS, Manicourt DH. Tensile properties of human knee joint cartilage: I. Influence of ionic concentrations, weight bearing, and fibrillation on the tensile modulus. *J Orthop Res* 1986; 4:379-392.
4. Alfredson H, Lorentzon R. Superior results with continuous passive motion compared to active motion after periosteal transplantation. A retrospective study of human patella cartilage defect treatment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1999; 7:232-238.
5. Alfredson H, Thorsen K, Lorentzon R. Treatment of tear of the anterior cruciate ligament combined with localised deep cartilage defects in the knee with ligament reconstruction and autologous periosteum transplantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1999; 7:69-75.
6. Altman RD, Tenenbaum J, Latta L, Riskin W, Blanco LN, Howell DS. Biomechanical and biochemical properties of dog cartilage in experimentally induced osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:83-90.
7. Amiel D, Coutts RD, Abel M, Stewart W, Harwood F, Akeson WH. Rib perichondrial grafts for the repair of full-thickness articular-cartilage defects. *J Bone Joint Surg* 1985; 67A:911-920.
8. Andersen M, Bro-Rasmussen F. Histochemical studies on the histogenesis of the joint in human foetus with special reference to the development of joints cavities in the

- hand and foot. *Am J Anat* 1961; 108:111-122.
9. Angermann P, Riegels-Nielsen P. Osteochondritis dissecans of the femoral condyle treated with periosteal transplantation: a preliminary clinical study of 14 cases. *Orthop Int Ed* 1994; 2:425-428.
 10. Angermann P, Riegels-Nielsen P. Osteochondritis dissecans of the femoral condyle treated with periosteal transplantation. Poor outcome in 14 patients followed for 6-9 years. *Acta Orthop Scand* 1998; 69:595-597.
 11. Argün M, Baktir A, Türk CY, Üstüdal M, Ökten T, Karakas ES, Akbeyaz O. The chondrogenic potential of free autogenous periosteal and fascial grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joint surfaces (an experimental investigation in the rabbit). *Tokai J Exp Clin Med* 1993; 18:107-116.
 12. Armstrong C G, Mow VC. Variations in the intrinsic material properties of human articular cartilage with age, degeneration and water content. *J Bone Joint Surg* 1982; 64A:88-94.
 13. Athanasiou KA, Rosenwasser MP, Buckwalter JA, Malinin TI, Mow VC. Interspecies comparison of in situ intrinsic mechanical properties of distal femoral cartilage. *J Orthop Res* 1991; 9:330-340.
 14. Axhausen W. The osteogenetic phases of regeneration of bone. *J Bone Joint Surg* 1956; 38A:593-600.
 15. Bader DL, Kempson GE. The short term compressive properties of adult human articular cartilage. *Bio Med Mat Eng* 1994; 3:245-256.
 16. Ballesteros Vazquez P, Carranza Bencano A, Armas Padron JR, Saenz Lopez de Rueda F. Reparación del cartilago articular con injerto libre de pericondrio: estudio experimental. *Rev Esp Cir Osteoart* 1994; 29:57-65.
 17. Basset CAL. Current concepts of bone formation. *J Bone Joint Surg* 1962; 44A:1217-1244.
 18. Bennett GA, Bauer W, Maddock SJ. A study of the repair of articular cartilage and the reaction of normal joints of adult dogs to surgically created defects of articular cartilage, "joint mice" and patellar displacement. *Am J Pathol* 1932; 8:499-523.
 19. Bennett GA, Bauer W. Further studies concerning the repair of articular cartilage in dog joints. *J Bone Joint Surg* 1935; 17:141-150.
 20. Benninghoff A. Form und Bau der Gelekknorpel in ihren Beziehungen zur Function. II Der Aufbau des Gelenkknorpels in seinen Beziehungen zur Function. *Zeitschrift für Zellforschung and mikroskopische Anatomie* 1925; 2:783-862.

21. Bentley G, Greer RB. Homotransplantation of isolated epiphyseal and articular cartilage chondrocytes into joint surfaces of rabbits. *Nature* 1971; 230:385-388.
22. Bentley G, Smith AU, Mkerjhee R. Isolated epiphyseal chondrocyte allografts into joint surfaces. *Ann Reum Dis* 1978; 37:449-458.
23. Benum P. Autogenous transplantation of apophyseal cartilage to osteochondral defects of joints. An experimental study in dogs. *Acta Orthop Scand* 1974; 56 (Suppl 1) 1:1-184.
24. Benum P. Autogenous transplantation of apophyseal cartilage to osteochondral defects of joints. *Acta Orthop Scand* 1975; 46:11-24.
25. Benya PD, Shaffer JD. Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. *Cell* 1982; 30:215-224.
26. Billings E, Von Schroeder HP, Mai MT, Aratow M, Amiel D, Woo SL, Coutts RD. Cartilage resurfacing of the rabbit knee. The use of an allogeneic demineralized bone-matrix autogenic perichondrium composite implant. *Acta Orthop Scand* 1990; 61:201-206.
27. Bonutti PM, Weiker GG, Andrish J T. Isobutyl cyanocrylate as a soft tissue adhesive. *Clin Orthop* 1990; 229:241-246.
28. 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; 79:1439-51.
29. Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L. Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop.* 1996;(326):270-283.
30. Brittberg M. Autologous chondrocyte transplantation. *Clin Orthop.* 1999 Oct; 367 (Suppl 1):147-155.
31. Brower T D, Akahosi Y, Orlic P. The diffusion of dyes through articular cartilage in vivo. *J Bone Joint Surg* 1962; 44A:456-463.
32. Buckwalter JA, Hunziker E, Rosemberg L, Coutts R. Articular Cartilage: Composition and structure, In: Woo SL, Buckwalter JA, editors. *Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues.* Park Ridge IL, AAOS; 1988. p. 405-425.
33. Buckwalter JA. Articular cartilage: injuries and potential for healing. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998; 28:192-202.
34. Burwell RG. Skeletal allografts for synovial joint reconstruction. Editorials and annotations. *J Bone Joint Surg* 1970; 52B:10-13.
35. Burwell R G, Friedlander GE, Mankin HJ. Current perspectives and future directions:

- The 1983 Invitational conference on osteochondral allografts. *Clin Orthop* 1985; 197:141-157.
36. Calandruccio RA, Gilmer WSJr. Proliferation, regeneration, and repair of articular cartilage of immature animals. *J Bone Joint Surg* 1962; 44A:431-455.
 37. Campbell CJ, Ishida H, Takahashi H, Kelly F. The transplantation of articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1963; 45A:1579-1592.
 38. Carlson H. Reactions of rabbit patellary cartilage following operative defects. A morphological and autoradiographic study. *Acta Orthop Scand* 1957; 28 (Suppl 1) 1:1-40.
 39. Carranza Bencano A, Armas Padron JR, Jimenez Fernandez A, Ballesteros Vazquez P, Flores Gallego FJ. Capacidad condrogénica de injertos libres de periostio y pericondrio e injertos pediculados de sinovial. Estudio experimental en conejos. *Rev S Traum Ortop* 1989; 9:19-25.
 40. Carranza Bencano A, Perez Tinao M, Ballesteros Vazquez P, Armas Padron JR, Hevia Alonso A, Martos Crespo F. Comparative study of the reconstruction of articular cartilage defects with free costal perichondrial grafts and free tibial periosteal grafts: an experimental study on rabbits. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:402-407.
 41. Carranza Bencano A, Garcia Paino L, Armas Padron JR, Cayuela Dominguez A. Neochondrogenesis in repair of full-thickness articular cartilage defects using free autogenous periosteal grafts in the rabbit. A follow-up in six months. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8:351-358.
 42. Caterson B, Lowther DA. Change in the metabolism of the proteoglycans from sheep articular cartilage in response to mechanical stress. *Biochim Biophys Acta* 1978; 540:412-422.
 43. Cebamanos J. Estudio experimental en el conejo del proceso de reparación de los defectos osteocondrales mediante el empleo de un injerto de periostio y un biomaterial (tesis doctoral). Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 1992.
 44. Chang PC, Pradhan RM, Mitra AK, Sim CS, Tay BK. The results of autogenous tibial periosteal transplants for full thickness cartilage defects in the knee joints of pigs. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28:8-14.
 45. Charnley J. The lubrication of animal joints. In: *Symposium on biomechanics*, p. 12-22. London: Institution of mechanical engineers, 1959.
 46. Charnley J. How our joints are lubricated. *Triangle* 1960; 4:175-190.
 47. Charnley J. The lubrication of animal joints in relation to surgical reconstruction by arthroplasty. *Ann Rheum Dis* 1960; 19:10-19.

48. Chen FS, Frenkel SR, Di Cesare PE. Repair of articular cartilage defects: part I. Basic Science of cartilage healing. *Am J Orthop* 1999; 28:31-33.
49. Chen FS, Frenkel SR, Di Cesare PE. Repair of articular cartilage defects: part II. Treatment options. *Am J Orthop* 1999; 28:88-96.
50. Chesterman PJ, Smith AU. Homotransplantation of articular cartilage and isolated chondrocytes. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1968; 50B:184-197.
51. Cheung HS, Cottrell WH, Stephenson K, Nimmi ME. In vitro collagen biosynthesis in healing and normal rabbit articular cartilage. *J. Bone Joint Surg* 1978; 60A: 1076-1081.
52. Clark JM, Ogden J. Development of human knee joint menisci: Relationship to childhood meniscal injury. *J Bone Joint Surg* 1983; 65A:538-547.
53. Clark JM. The organisation of collagen fibrils in the superficial zones of articular cartilage. *J Anat* 1990; 171:117-130.
54. Clarke IC. Articular cartilage: A review and scanning electron microscope study. *J Bone Joint Surg* 1971; 53B:732-750.
55. Cohen J, Lacroix P. Bone and cartilage formation by periosteum. Assay of experimental autogenous grafts. *J. Bone Joint Surg* 1955; 37A:717-730.
56. Coletti JM, Akeson WH, Woo SLY. A comparison of the physical behavior of normal articular cartilage and the arthroplasty surface. *J Bone Joint Surg* 1972; 54A:147-160.
57. Convery FR, Akeson WH, Keown GH. The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses. *Clin Orthop* 1972; 82:253-263.
58. Coutts RD, Amiel D, Woo SL, Akeson WH. Technical aspects of perichondrial grafting in the rabbit. *Eur Surg Res* 1984; 16:322-328.
59. Coutts RD, Woo SL, Amiel D, Von Schroeder HP, Kwan MK. Rib perichondrial autografts in full-thickness articular cartilage defects in rabbits. *Clin Orthop* 1992; 275:263-273.
60. Crelin ES, Southwick WO. Changes induced by sustained pressure in the knee joint articular cartilage of adult rabbits. *Anat Rec* 1964; 149: 113-133.
61. Davis CM, Bolander ME, O'Driscoll SW. Expression of cartilage-specific gene during neochondrogenesis in periosteal explants. *Trans Ortop Res Soc* 1996; 21:324.
62. Davies DV, Barnett CH, Cochran W, Palfre AJ. Electron microscopy of articular cartilage in the young adult rabbit. *Ann Rheum Dis* 1962; 21:11-22.
63. Davies DV. Properties of synovial fluid. *Proc Inst Mech Eng* 1967; 181:25.
64. De la Caffiniere JY, Martin E, Humbel R, Konsbruck R. Rôle de l'épaisseur des greffons

- dans l' autotransplantation ostéocartilagineuse du genou chez le lapin. *Int Orthop* 1982; 6:15-25.
65. Dekel S, Weissman SL. Joints changes after overuse and peak overloading of rabbit knees in vivo. *Acta Orthop Scand* 1978; 49:519-528.
 66. Delaney JP, O'Driscoll SW, Salter RB. Neochondrogenesis in free intraraticular periosteal autografts in an immobilized and paralyzed limb. An experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop* 1989; 248:278-282.
 67. De Palma AF, Tsaltas TT, Mauler GG. Viability of osteochondral grafts as determined by uptake S35. *J Bone Joint Surg* 1963; 45A: 1565-1578.
 68. De Palma AF, McKeever CD, Subin DK. Process of repair of articular cartilage. Demonstrated by histology and autoradiography with tritiated thymidine. *Clin Orthop* 1966; 48:229-242.
 69. Dietenfass L. Lubrication in synovial joints. *Nature* 1963; 197:496-497.
 70. Dietenfass L. Lubrication in synovial joints: a theoretical analysis. *J Bone Joint Surg* 1963; 45A:1241-1256.
 71. Donnan FG. The theory of membrane equilibria. *Chem Rev* 1924; 1:72-90.
 72. Donohue JM, Buss D, Oegema TR, Thompson RC. The effects of indirect blunt trauma on adult canine articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1983; 65: 948-957.
 73. Donohue JM, Oegema TR, Thompson RC. The zone of calcified cartilage: The focal point of changes following blunt trauma to articular cartilage. *Trans Orthop Res* 1986; 32:233.
 74. Duhamel HL (1739): Citado por: Basset CAL. Current concepts in bone formation. *J Bone Joint Surg* 1962; 44A:1217-1224.
 75. Edwards J, Smith AU. The uptake of fluid by living cartilage after compression. *J Physiol.* 1966; 183:58-68.
 76. Edwards J. Physical characteristics of articular cartilage. *Proc Inst Mech Eng* 1967; 181:16-24.
 77. Eisenberg SR, Grodzinsky AJ. Swelling of articular cartilage and other connective tissues: electromechanochemical forces. *J Orthop Res* 1985; 3:148-159.
 78. Eisenberg SR, Grodzinsky AJ. The kinetics of chemically induced non-equilibrium swelling of articular cartilage and corneal stroma. *J Biomech Eng* 1987; 109:79-89.
 79. Ekelund A, Nilsson OS. Tissue adhesives inhibit experimental new bone formation. *Int Orthop* 1991; 15:331-334.

80. Elmore SM, Sokoloff L, Norris G, Carmeci P. Nature of "imperfect" elasticity of articular cartilage. *J Appl Physiol* 1962; 18:393-396.
81. Elves MW. A study of the transplantation antigens on chondrocytes from articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1974; 56A:178-185.
82. Ely LW, Mensor MC. Studies on the immobilization of normal joints. *Surg Gynec Obstet* 1933; 57:212-215.
83. Engkvist O, Johansson SH, Ohlsen L, Skoog T. Reconstruction of articular cartilage using autologous perichondrial grafts. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1975; 9:203-206.
84. Engkvist O, Skoog T, Pastacaldi P, Yormuk E, Juhlin R. The cartilaginous potential of the perichondrium in rabbit ear and rib. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979; 13:275-280.
85. Engkvist O. Reconstruction of patellar articular cartilage with free autologous perichondrial grafts. An experimental study in dogs. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979; 13:361-369.
86. Engkvist O, Wilander E. Formation of cartilage from rib perichondrium grafted to an articular defect in the femur condyle of the rabbit. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979; 13:371-376.
87. Engkvist O, Johansson SH. Perichondrial Arthroplasty. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1980; 14:71-87.
88. Evans B, Eggers GWN, Butler JK, Blumel J. Experimental immobilization and remobilization of rat kneejoints. *J Bone Joint Surg* 1960; 42A:737-758.
89. Farnworth L. Osteochondral defects of the knee. *Orthopedics* 2000; 23:146-159.
90. Fawns HT, Landells JW. Histochemical studies of rheumatic conditions. I. Observations on the fine structure of the matrix of normal bone and cartilage. *Ann Rheum Dis* 1953; 12:105-113.
91. Fell HB. Chondrogenesis in cultures of endosteum. *Proc Roy Soc Lond Biol* 1932; 112:417-427.
92. Ferrer-Roca O, Vilalta C. Regeneration of the articular cartilage: an experimental work. *Acta Orthop Belg* 1979; 45:79-90.
93. Ficat C. Les contusions du cartilage. *Rev Chir Orthop* 1976; 62:493-500.
94. Ficat P. *Cartilage et Arthrose*. Paris: Masson; 1978.
95. Ficat P. Artrosis post-contusión del cartílago rotuliano. Estudio experimental y clínico. Fundación MAPFRE. *Artrosis*; Madrid; 1985. p. 21-34.
96. Finley JM, Acland RD, Wood MB. Revascularized periosteal grafts. A new method to

- produce functional new bone without bone grafting. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61:1-6.
97. Finterbush A, Fiedman B. Early changes in immobilized rabbits knee joints: A light and electron microscopic study. *Clin Orthop* 1973; 92:305-319.
 98. Fisher AGT. Contribution to the pathology and etiology of osteo-arthritis: with observations upon the principles underlying its surgical treatment. *British J Surg* 1922; 10:52-80.
 99. Frank EH, Grodzinsky AJ. Cartilage electromechanics - I. Electrokinetic transduction and the effects of electrolyte pH and ionic strength. *J Biomech* 1987; 20:615-627.
 100. Fung YC. *Foundations of solid mechanics*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1965.
 101. Furukawa T, Eyre DR, Koide S, Glimcher MJ. Biochemical studies on repair cartilage resurfacing: Experimental defects in the rabbit knee. *J Bone Joint Surg* 1980; 62A: 79-89.
 102. Gallay SH, Myura Y, Commisso CN, Fitzsimmons JS, O'Driscoll SW. Relationship of donor site to chondrogenic potential of periostum in vitro. *J Orthop Res* 1994; 12:515-525.
 103. García-Paíno L, Carranza-Bencano A, Armas-Padrón JR. Análisis a largo plazo del cartílago producido por injertos libres de periostio tibial en lesiones articulares del cóndilo femoral del conejo. *Rev Esp Cir Osteoart* 1999; 199:162-170.
 104. Gastaldi E, Gomar F. Comportamiento del regenerado de cartílago en superficie articular de carga. Estudio experimental. Fundación MAPFRE. *Artrosis*; Madrid; 1985. p. 241-253.
 105. Gausewitz S, Hohl M. The significance of early motion in the treatment of tibial plateau fractures. *Clin Orthop* 1986; 202:135-138.
 106. Gedeon P, Citado por Ficat P. Artrosis post-contusión del cartílago rotuliano. Estudio experimental y clínico. Fundación MAPFRE. *Artrosis*; Madrid; 1985. p. 21-34.
 107. Gersh I, Catchpole MR. The nature of ground substance of connective tissue. *Perspect Biol Med* 1960; 3:282.
 108. Ghadially FN. Fine structure of joints. In: Sokoloff L, editors. *The joints and synovial fluid*. New York: Academic Press; 1978. p. 105-176.
 109. Ghadially FN. *Fine structure of sinovial joints. A text and atlas of the ultrastructure of normal and pathological articular tissues*. London: Butterworths; 1983.
 110. Ghivizzani SC, Oligino TJ, Robbins PD, Evans CH. Cartilage injury and repair. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2000; 11:289-307.
 111. Gillogly SD, Voight M, Blackburn T. Treatment of articular cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte implantation. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998; 28:241-

251.

112. Goldberg VM, Porter BB, England D, Lance EM. Transplantation of the canine knee joint on a vascular pedicle. *J Bone Joint Surg* 1980; 62A:414-424.
113. Goldberg VM, Caplan AI. Biological resurfacing: an alternative to total joint arthroplasty. *Orthopedics* 1994; 17:819-821.
114. Gomar-Sancho F, Gastaldi E. Injerto de fibrocartílago meniscal en los defectos osteocondrales. Estudio experimental. *Rev Esp Cir Osteoart* 1986; 21:97-103.
115. Gomar-Sancho F, Gastaldi E. Efecto del legrado y esponjialización de la superficie articular en el conejo. Estudio experimental. *Rev Esp Cir Osteoart* 1986; 21:171-178.
116. Gomar-Sancho F, Gastaldi E. Repair of osteochondral defects in articular weightbearing areas in the rabbit's knee. *Int Orthop* 1987; 11:65-69.
117. Grijalvo, P.; Citado por Ficat, P.: Artrosis post-contusión del cartílago rotuliano. Estudio experimental y clínico. Fundación MAPFRE. Artrosis; Madrid; 1985. p. 21-34.
118. Gross AE, Silverstein EA, Falk J, Falk R, Langer F. The allotransplantation of partial joints in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop* 1975; 108:7-14.
119. Haas SL. Regeneration of cartilage and bone with a special study of these processes as they occur at the chondrocostal junction. *Surg Gynec and Obstet* 1914; 19:604-617.
120. Hall AC, Urban JP, Gehl KA. Differential effects of steady and cyclic high hydrostatic pressures on protein and proteoglycan synthesis in cartilage. *Trans Orthop Res Soc* 1988; 13:71-77.
121. Hall AC, Urban JP, Gehl KA. Responses of articular chondrocytes and cartilage to high hydrostatic pressure. *Trans Orthop Res Soc* 1989; 14:49-55.
122. Hall AC, Urban JP, Gehl KA. The effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis in articular cartilage. *J Orthop Res* 1991; 9:1-9.
123. Hall MC. Cartilage changes after experimental immobilization of the knee joints of the young rat *J Bone Joint Surg* 1963; 45:36-44.
124. Hall P, Fitzsimmons J, O'Driscoll SW. The effects of air exposure on periosteal chondrogenesis in tissue culture. *Trans Orthop Res Soc* 1998; 23:926.
125. Ham AW. A histological study of early phases of bone repair. *J Bone Joint Surg* 1930; 12A: 827-844.
126. Ham AW. *Tratado de Histología*. 7 ed. Madrid: Editora Impotécnica; 1975.
127. Ham AV, Harris WR. Repair and transplantation of bone. In: Bourne CH, editors. *The*

- biochemistry and physiology of bone. Vol III. New York: Academic press; 1971. p. 337-339.
128. Hamerman D, Rosemberg LC, Schubert M. Diarthrodial joints revisited. *J Bone Joint Surg* 1970; 52A:725-774.
 129. Hammar JA, Citado por Ficat, P. *Cartilage et arthrose*. Paris: Masson; 1978.
 130. Harper MC. Stabilization of osteochondral fragments using limited placement of cyanoacrylate in rabbits. *Clin Orthop* 1988; 231:272-276.
 131. Harrison MHM, Schajowicz F, Trueta J. Osteoarthritis of the hip: a study of the nature and evolution of the disease. *J Bone Joint Surg* 1953; 35B:598-626.
 132. Hasler EM, Herzog W, Wu JZ, Muller W, Wyss U. Articular cartilage biomechanics: theoretical models, material properties, and biosynthetic response. *Crit Rev Biomed Eng* 1999; 27:415-488.
 133. Hayes DW Jr, Brower RL, John KJ. Articular cartilage. Anatomy, injury, and repair. *Clin Podiatr Med Surg* 2001; 18:35-53.
 134. Hayes WC, Mockros LF. Viscoelastic properties of human articular cartilage. *J Appl Physiol* 1971; 31:562-568.
 135. Hayes WC, Keer LM, Herrman G, Mockros LF. A mathematical analysis for indentation tests of articular cartilage. *J Biomech* 1972; 5:541-551.
 136. Hayes WC, Bodine AJ. Flow-independent viscoelastic properties of articular cartilage matrix. *J Biomech* 1978; 11:407-419.
 137. Heatley FW, Revell WJ. Meniscal fibrocartilage as an arthroplasty material: an experimental study. *J Bone Joint Surg* 1982; 64B:249-250.
 138. Heiner S. The antigenicity of cartilage grafts. *Surg Gyn Obstet* 1973; 136:298-305.
 139. Hirsch C. The pathogenesis of chondromalacia of the patella. *Acta Chir Scand* 1944; 83 (Suppl 1) 1: 1-106.
 140. Hjertquist SO, Lemperg R. Histological, autoradiographic and microchemical studies of spontaneously healing osteochondral defects on the femoral head. *Calc Tiss Res* 1972; 9:226-237.
 141. Hoch DH, Grodzinsky AJ, Koob TJ, Albert ML, Eyre DR. Early changes in material properties of rabbit articular cartilage after meniscectomy. *J Orthop Res* 1983; 1:4-12.
 142. Hohl M, Luck JV. Fractures of the tibial condyle. A clinical and experimental study. *J Bone Joint Surg* 1956; 38A:1001-1017.
 143. Hoikka VEJ, Jaroma HJ, Ritsilä VA. Reconstruction of the patellar articulation with pe-

- riosteal grafts. 4-year follow-up of 13 cases. *Acta Orthop Scand* 1990; 61:36-39.
144. Holmes MH, Lai WM, Mow VC. Singular perturbation analysis of the non-linear flow dependent compressive stress relaxation behavior of articular cartilage. *J Biomech Eng* 1985; 107:206-218.
 145. Homminga GN, Van der Linden TJ, Terwindt-Rouwenhorst EAW. Repair of articular defects by perichondrial grafts: Experiments in the rabbit. *Acta Orthop Scand* 1989; 60: 326-329.
 146. Homminga GN, Bulstra SJ, Bouwmester PSM, Van der Linden AJ. Perichondrial grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg* 1990; 72B:1003-1007.
 147. Homminga GN, Bulstra SJ, Kuijer R, Van der Linden AJ. Repair of sheep articular cartilage defects with a rabbit costal perichondrial graft. *Acta Orthop Scand* 1991; 62 :415-418.
 148. Hori RY, Mockros LF. Indentation tests of human articular cartilage. *J Biomech* 1976; 9:259-268.
 149. Hult A, Lindberg L, Telhag H. Experimental osteoarthritis in rabbits. Preliminary report. *Acta Orthop Scand* 1970; 41:522-530.
 150. Hunter W. On the structure and diseases of articulating cartilages. *Philos Trans Roy Soc London* 1743; 6:514-521.
 151. Hunziker EB, Rosenberg LC. Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg* 1996; 78A:721-733.
 152. Hvid I, Andersen L. Perichondrial autograft in traumatic chondromalacia patellae. Report of a case. *Acta Orthop Scand* 1981; 52:91-93.
 153. Ingelmark BE. The nutritive (Suppl 1)y and nutritional value of synovial fluid. *Acta Orthop Scand* 1950; 20:156-165.
 154. Insall JN. Intra-articular surgery for degenerative arthritis of the knee. A report of the work of the late KH Pridie. *J Bone Joint Surg* 1967; 49B:221-228.
 155. Itay S, Abramovici A, Nevo Z. Use of cultured embrional chick epiphiseal chondrocytes as grafts for defects in chick articular cartilage. *Clin Orthop* 1987; 124:237- 250.
 156. Ito LK. The nutrition of articular cartilage and its methods of repair. *Br J Surg* 1924; 45:31-42.
 157. Ito Y, Fitzsimmons JS, Sanyal A, Mello MA, Mukherjee N, O'Driscoll SW. Localization of chondrocyte precursors in periosteum. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9:215-223.
 158. Ito Y, Sanyal A, Fitzsimmons JS, Mello MA, O'Driscoll SW. Histomorphological and proliferative characterization of developing periosteal neochondrocytes in vitro. *J Orthop*

Res 2001; 19: 405-413.

159. Jackson DW, Lalor PA, Aberman HM, Simon TM. Spontaneous repair of full-thickness defects of articular cartilage in a goat model. *J Bone Joint Surg* 2001; 83A:53-64.
160. Jackson DW, Scheer MJ, Simon TM. Cartilage substitutes: overview of basic science and treatment options. *J Am Acad Orthop Surg* 2001; 9:37-52.
161. Jaroma HJ, Ritsilä VA. Reconstruction of patellar cartilage defects with free periosteal grafts. An experimental study. *Scand J Plast Reconst Surg* 1987; 21:175-181.
162. Jaroma HJ, Ritsilä VA. Differentiation of periosteal cells in muscle. *Scand J Plast Reconst Surg* 1988; 22:193-198.
163. Jaroma HJ, Ritsilä VA. Effect of diffusion chamber pore size on differentiation and proliferation of periosteal cells. *Clin Orthop* 1988; 236:258-264.
164. Jensen LJ, Bach KL. Periosteal transplantation in the treatment of osteochondritis dissecans. *Scand J Med Sci Sports* 1992; 2:32-36.
165. Johansson SH, Engkvist O. Small joint reconstruction by perichondrial arthroplasty. *Clin Plast Surg* 1981; 8:107-114.
166. Jones ES. Joint lubrication. *Lancet* 1936; 230:1043-1044.
167. Judet H. Citado por Pap K, Krompecher D. Arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg* 1961; 43A:523-537.
168. Jurvelin J, Kiviranta I, Aronkoski J, Tammi M, Helminen HJ. Indentation study of the biomechanical properties of articular cartilage in canine knee. *Eng Med* 1987; 16:16-22.
169. Katsumi A, Harada Y, Wada Y, Kanisawa I, Ishima M, Moriya H. Effects of hyaluronan on periosteal grafts for large full-thickness defects in rabbit articular cartilage. *J Orthop Sci* 1999; 4:127-134.
170. Kempson GE, Freeman MAR, Swanson SAV. The determination of a creep modulus for articular cartilage from indentation tests on the human femoral head. *J Biomech* 1971; 4:239-250.
171. Kempson GE, Spivey CJ, Swanson SAV, Freeman MAR. Patterns of cartilage stiffness on normal and degenerate femoral heads. *J Biomech* 1971; 4:597-609.
172. Key JA. Experimental arthritis: the changes in joints produced by creating defects in the articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1931;13:725-739.
173. Kim, H. K. W.; Moran, M. E.; Salter, R. B.: The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. *J. Bone Joint Surg.*, 73A: 1301-1315, 1991.

174. King KF. Periosteal pedicle grafting in dogs. *J Bone Joint Surg* 1976; 58B:117-121.
175. Knight MM, Ghori SA, Lee DA, Bader DL. Measurement of the deformation of isolated chondrocytes in agarose subjected to cyclic compression. *Med Eng Phys* 1998; 20:684-688.
176. Knight MM, Lee DA, Bader DL. The influence of elaborated pericellular matrix on the deformation of isolated articular chondrocytes cultured in agarose. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1405:67-77.
177. Kon M. Cartilage formation from perichondrium in a weight-bearing joint. An experimental study. *Eur Surg Res* 1981; 13:387-396.
178. Korkala OL. Periosteal primary resurfacing of joint surface defects of the patella due to injury. *Injury* 1988 19:216-218.
179. Korkala OL, Kuokkanen HO. Autogenous osteoperiosteal grafts in the reconstruction of full-thickness joint surface defects. *Int Orthop* 1991; 15:233-237.
180. Korkala LO, Kuokkanen, HO. Autoarthroplasty of knee cartilage defects by osteoperiosteal grafts. *Arch Orthop Trauma Surg* 1995; 114:253-256.
181. Kreder HJ, Moran M, Keeley FW, Salter RB. Biologic resurfacing of a major joint defect with cryopreserved allogenic periosteum under the influence of continuous passive motion in a rabbit model. *Clin Orthop* 1994; 300:288-296.
182. Kristensen KD, Kiaer T, Blicher J. No arthrosis of the ankle 20 years after malaligned tibial-shaft fractures. *Acta Orthop Scand* 1989; 60:208-209.
183. Kuettner KE, Schleyerbach R, Hascall VC. *Articular cartilage biochemistry*. New York: Raven Press; 1987.
184. Kwan MK, Coutts RD, Woo SL, Field FP. Morphological and biomechanical evaluations of neocartilage from the repair of full-thickness articular cartilage defects using rib perichondrium autografts: a long-term study.. *J Biomech* 1989; 22:921-930.
185. Lai WM, Mow VC. Drag induced compression of articular cartilage during a permeation experiment. *Biorheology* 1980; 17:111-12.
186. Lai WM, Hou JS, Mow VC. Triphasic theory for articular cartilage swelling. *Proc Biomech Symp ASME, AMD* 1989; 98:33-36.
187. Lai WM, Hou JS, Mow VC. A triphasic theory for the swelling properties of hydrated charge soft biological tissues. In: Mow VC, Rattcliffe A, Woo SLY, editors. *Biomechanics of diarthrodial joints. vol I*. New York: Springer-Verlag; 1990. p. 283-312.
188. Landells JW. The reactions of injured human articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1957; 39B:548-562.

189. Langer F. Immunogenicity of allograft articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1974; 56A:297-304.
190. Lee DA, Bader DL. Compressive strains at physiological frequencies influence the metabolism of chondrocytes seeded in agarose. *J Orthop Res* 1997; 15:181-188.
191. Lee DA, Fream SP, Lees P, Bader DL. Dynamic mechanical compression influences nitric oxide production by articular chondrocytes seeded in agarose. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251:580-585.
192. Lee DA, Noguchi T, Knight MM, O'Donnell L, Bentley G, Bader DL. Response of chondrocyte subpopulations cultured within unloaded and loaded agarose. *J Orthop Res* 1998; 16:726-733.
193. Lee DA, Knight MM, Bolton JF, Idowu BD, Kayser MV, Bader DL. Chondrocyte deformation within compressed agarose constructs at the cellular and sub-cellular levels. *J Biomech* 2000; 33:81-95.
194. Leidy J. Citado por Trueta, J. La estructura del cuerpo humano. Estudios sobre su desarrollo y decadencia. Barcelona: Labor. 1974.
195. Lewis PR, McCutchen CW. Experimental evidence for weeping lubrication in mammalian joints. *Nature* 1959; 184:1284-1285.
196. Lewis PR, McCutchen CW. Lubrication of mammalian joints. *Nature* 1960; 185:920-921.
197. Lexer E, Citado por Lane JM, Brighton CT, Ottens HR, Lipton M. Joint resurfacing in the rabbit using an autologous osteochondral graft. *J Bone Joint Surg* 1977; 59A:218-222.
198. Linn FC, Sokoloff L. Movement and composition of interstitial fluid of cartilage. *Arth Rheum* 1965; 8:481-494.
199. Linn FC. Lubrication of animal joints. I. The arthrotripsometer. *J Bone Joint Surg* 1967; 49A:1079-1098.
200. Liu M, Chen W. Experimental study of the effect of motion on repairing defect of articular cartilage following autogenous periosteal graft. *Chung Kuo Hsiu Fu Chung Chien Wai Ko Tsa Chih* 1997; 11:109-112.
201. Lorentzon R, Alfredson H, Hildingsson C. Treatment of deep cartilage defects of the patella with periosteal transplantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998; 6:202-208.
202. MacConaill MA. The function of intra-articular fibrocartilages, with special references to the knee and inferior radio-ulnar joints. *J Anat* 1932; 66:210-227.
203. MacConaill MA. The movements of bones and joints. 4. The mechanical structure of articulating cartilage. *J Bone Joint Surg* 1951; 33B:251-257.

204. Madsen BL, Noer HH, Carstensen JP, Normark F. Long-term results of periosteal transplantation in osteochondritis dissecans of the knee. *Orthopedics* 2000; 23:223-226.
205. Mak AF. The apparent viscoelastic behavior of articular cartilage - the contributions from the intrinsic matrix viscoelasticity and interstitial fluid flows. *J Biomech Eng* 1986; 108:123-130.
206. Mankin HJ. Localization of tritiated thymidine in articular cartilage of rabbits. I. Growth in immature cartilage. *J Bone Joint Surg* 1962; 44A:682-688.
207. Mankin HJ. Localization of tritiated thymidine in articular cartilage of rabbits. II. Repair in immature cartilage. *J Bone Joint Surg* 1962; 44:688-698.
208. Mankin HJ, Gebhardt MC, Springfield DS. The clinical use of frozen cadaveric allografts in the management of bone tumors. In: Friedlaender GE, Goldberg VM, editors. *Bone and Cartilage Allografts: Biology and Clinical Applications*. Park Ridge: AAOS; 1991. p. 247-254.
209. Mansour JM, Mow VC. The permeability of articular cartilage under compressive strain and at high pressures *J Bone Joint Surg* 1976; 58A:509-516.
210. Maroudas A. Hyaluronic acid films. *Proc Inst Mech Eng* 1967; 181:122-124.
211. Maroudas A, Bullough P, Swanson SAV, Freeman MAR. The permeability of articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1968; 50B:166-177.
212. Maroudas A. Physicochemical properties of cartilage in the light of ion-exchange theory. *Biophys J* 1968; 8:575-595.
213. Maroudas A, Muir, H, Wingham J. The correlation of fixed negative charge with glycosaminoglycan content of human articular cartilage. *Biochim Biophys Acta* 1969; 177:492.
214. Maroudas A. Biophysical chemistry of cartilaginous tissues with special reference to solute and fluid transport. *Biorheology* 1975; 12:233-248.
215. Maroudas, A.: Physicochemical properties of articular cartilage. In: *Adult articular cartilage*, Freeman, M. A. R. ed., pp. 215-290. Kent, England: Pitman Medical. 1979
216. Martin J, Gomar-Sancho F, del Pino JM, Ribes J. Fibrocartilago meniscal como biomaterial de sustitución en los defectos osteocondrales. I. Injertos homólogos. Estudio experimental. *Rev Esp Cir Osteoart* 1990; 25:299-316.
217. Martin J, Gomar-Sancho F, Gastaldi E. Fibrocartilago meniscal como biomaterial de sustitución en los defectos osteocondrales: injertos heterólogos en fresco y conservados. Metodología de conservación de injertos meniscales. *Rev Esp Cir Osteoart*

1991; 26:19-31.

218. Mason JM, Breitbart AS, Barcia M, Porti D, Pergolizzi RG, Grande DA. Cartilage and bone regeneration using gene-enhanced tissue engineering. *Clin Orthop* 2000; 379 (Suppl 1) 1:171-178.
219. Matras H, Dinges HP, Lassmann H, Mamoli B. Citado por Redl H, Schlag G. Properties of different tissue sealant with special emphasis on fibrinogen-based preparations. Fibrin sealant in operative medicine. In: Schlag G, Redl H. editors. *Traumatology-Orthopaedics*. Berlin: Springer-Verlag; 1986. p. 27-38.
220. McCutchen CW. The frictional properties of animal joints. *Wear* 1962; 5:1-17.
221. Meachim G. The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. *J Bone Joint Surg* 1963; 45B:150-16.
222. Meachim G, Roberts C. Repair of the joint surface from subarticular tissue in the rabbit. *J Anat* 1971; 109:317-327.
223. Meachim G. Effect of age on the thickness of adult cartilage at the shoulder joint. *Ann Reum Dis* 1971; 30:43.
224. Merchant TC, Dietz FR. Long-term follow-up after fractures on the tibial and fibular shafts. *J Bone J Surg* 1989; 71A:599-606.
225. Menzel A, Citado por Evans B, Eggers GWN, Butler JK, Blumel J. Experimental immobilization and remobilization of rat knee joints. *J Bone Joint Surg* 1960; 42A:737-758.
226. Messner K. Cartilage replacement operation using pre-cultured cell. *Orthopade*. 1999; 28:61-67.
227. Miles DO. Sinusoidal shear generator for the study of viscoelasticity. *J Appl Physiol* 1962; 33:1422-1428.
228. Miller MR, Kasahara M. Observations on the innervation of human long bones. *Anat Rec* 1963; 145:13-25.
229. Mitchell N, Shepard N. The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone. *J Bone Joint Surg* 1976; 58A:230-233.
230. Mitchell N, Shepard N. Healing of articular cartilage in intra-articular fractures in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1980; 62:628-634.
231. Miura Y, Commisso CN, Fitzsimmons JS, O'Driscoll SW. The long term survival of periosteal explants in agarose gel. *Orthop Trans* 1994; 18:466.
232. Miura Y, Fitzsimmons JS, Commisso CN, Gallay SH, O'Driscoll SW. Enhancement of periosteal chondrogenesis in vitro: Dose-response for transforming growth factor-beta 1. *Clin Orthop* 1994; 301:271-280.

233. Miura Y, O'Driscoll SW. Brief (30 minutes) exposure to high dose TGF- 1 enhances periosteal chondrogenesis in vitro. *Orthop Trans* 1993; 17:713.
234. Miura Y, O'Driscoll SW. General time course of periosteal chondrogenesis in vitro with TGF- 1. *Orthop Trans* 1994; 18:686.
235. Miura Y, O'Driscoll SW. The role of TGF- 1 in induction, proliferation and phenotypic expression during chondrogenesis. *Trans Orthop Res Soc* 1995; 20:55.
236. Miura Y, O'Driscoll SW. Culturing periosteum in vitro: the influence of different sizes of explants. *Cell transplant* 1998; 7:453-457.
237. Mizrahi J, Maroudas A, Lanir Y, Zir I, Webber J. The "instantaneous" deformation of cartilage: Effects of collagen fibre orientation and osmotic stress. *Biorheology* 1986; 23:311-330.
238. Mizuta H, Matsui N, Sanyal A. Expression of TGF- type I and type II receptors during periosteal chondrogenesis in vitro. *Trans Orthop Res Soc* 1998; 23:511.
239. Moran ME, Kim HKW, Salter RB. Biological resurfacing of full-thickness defects in patellar articular cartilage of the rabbit. Investigation of autogenous periosteal grafts subjected to continuous passive motion. *J Bone Joint Surg* 1992; 74B:659-667.
240. Mow VC. The role of lubrication in biomechanical joints. *J Lubr Tech* 1969; 91:320-329.
241. Mow VC, Kuei SC, Lai WM, Armstrong CG. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: theory and experiment *J Biomech Eng* 1980; 102:73-84.
242. Mow VC, Lai WM. Recent developments in synovial joint biomechanics. *SIAM Rev* 1980; 22:275-317.
243. Mow VC, Holmes MH, Lai WM. Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: A review. *J Biomech* 1984; 102:73-84.
244. Mow VC, Schoonbeck JM. Contribution of Donnan osmotic pressure towards the biphasic compressive modulus of articular cartilage. *Trans Orthop Res Soc* 1984; 9:262.
245. Mow VC, Kwan MK, Lai WM, Holmes MH. A finite deformation theory for nonlinearly permeable soft hydrated biological tissue. In: Schmid-Schonbein G, Woo SLY, Zweifach B, editors. *Frontiers in biomechanics*. New York: Springer-Verlag; 1986. p. 153-179.
246. Mow VC, Gibbs MC, Lai WM, Zhu WB, Athanasiou KA. Biphasic indentation of articular cartilage - part II. A numerical algorithm and an experimental study. *J Biomech* 1989; 22:853-861.

247. Mow VC, Ratcliffe A, Rosenwasser MP, Buckwalter JA. Experimental studies on repair large osteochondral defects at a high weight area of the knee joint: A tissue engineering study. *J Biomech Eng* 1991; 113:198-207.
248. Muir H. Proteoglycans as organizers of the extracellular matrix. *Biochem Soc Trans* 1983; 11:613-622.
249. Mukherjee N, Saris DB, Schultz FM, Berglund LJ, An KN, O'Driscoll SW. The enhancement of periosteal chondrogenesis in organ culture by dynamic fluid pressure. *J Orthop Res* 2001; 19:524-530.
250. Mussa R, Hans MG, Enlow D, Goldberg J. Condylar cartilage response to continuous passive motion in adult guinea pigs: A pilot study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 115:360-367.
251. Myers ER, Lai WM, Mow VC. A continuum theory and an experiment for the ion-induced swelling behavior of articular cartilage. *J Biomech Eng* 1984; 106:151-158.
252. Nakahara H, Bruder SP, Goldberg VM, Caplan AI. In vivo osteochondrogenic potential of cultured cells derived from the periosteum. *Clin Orthop* 1990; 259:223-232.
253. Nakahara H, Dennis JE, Bruder SP, Haynesworth SE, Lennon DP, Caplan AI. In vitro differentiation of bone and hypertrophic cartilage from periosteal-derived cells. *Exp Cell Res* 1991; 195:492-503.
254. Nakahara H, Goldberg VM, Caplan AI. Culture-expanded periosteal-derived cells exhibit osteochondrogenic potential in porous calcium phosphate ceramics In Vivo. *Clin. Orthop* 1992; 276:291-298.
255. Nehrer S, Breinan HA, Ramappa A, Hsu HP, Minas T, Shortkroff S, Sledge CB, Yannas IV, Spector M. Chondrocyte-seeded collagen matrices implanted in a chondral defect in a canine model. *Biomaterials*. 1998; 19:313-328.
256. Nelson BH, Anderson DD, Brand RA, Brown TD. Effect of osteochondral defects on articular cartilage. *Acta Othop Scand* 1988; 59:574-579.
257. Niedermann B, Boe S, Lauritzen J, Rubak JM. Glued periosteal grafts in the knee. *Acta Orthop Scand* 1988; 56:457-460.
258. Odembring S, Egund N, Listrand A, Lohmander LS, Willen H. Cartilage regeneration after proximal tibial osteotomy for medial gonarthrosis. *Clin Orthop* 1992; 277:210-216.
259. O'Driscoll SW, Kumar A, Salter RB. The effect of the volume of effusion, joint position and continuous passive motion on intraarticular pressure in the rabbit knee. *J Rheumatol* 1983; 10:360-363.
260. O'Driscoll SW, Salter RB. The induction of neocondrogenesis in free intra-articular pe-

- riosteal autografts under the influence of continuous passive motion, an experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg* 1994; 66A:1248-1257.
261. O'Driscoll S.W, Salter RB. The repair of major osteochondral defects in joints surfaces by neochondrogenesis with autogenous osteoperiosteal grafts stimulated by continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop* 1986; 208:131-140.
 262. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joints surfaces under the influence of continuous passive motion, An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg* 1986; 68A:1017-1034.
 263. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. Durability of regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness defects in joints surfaces under the influence of continuous passive motion, A follow-up report at one year. *J Bone Joint Surg* 1988; 70:595-606.
 264. O'Driscoll SW, Recklies AD, Poole AR. Chondrogenesis in periosteal explants. An organ culture model for in vitro study. *J Bone Joint Surg* 1994; 76A:1042-1051.
 265. O'Driscoll SW, Commisso C, Fitzsimmons J. Type II collagen quantification in experimental chondrogenesis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3:197-203.
 266. O'Driscoll SW, Fitzsimmons J, Commisso C. Role of oxygen tension during cartilage formation by periosteum. *J Orthop Res* 1997; 15:682-687.
 267. O'Driscoll SW, Fitzsimmons J, Saris DBF. Age related decline in periosteal chondrogenesis. *Trans Orthop Res Soc* 1998; 23:12.
 268. O'Driscoll SW. Articular cartilage regeneration using periosteum. *Clin Orthop* 1999; 367 (Suppl 1):186-203.
 269. O'Driscoll SW, Fitzsimmons J. The importance of procedure specific training in harvesting periosteum for chondrogenesis. *Clin Orthop* 2000; 380:269-278.
 270. O'Driscoll SW. Technical considerations in periosteal grafting for osteochondral injuries. *Clin Sports Med* 2001; 20:379-402.
 271. O'Driscoll SW, Saris DB, Ito Y, Fitzsimmons JS. The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. *J Orthop Res* 2001; 19:95-103.
 272. Ohlson L, Skoog T, Sohn SA. The pathogenesis of cauliflower ear, An experimental study in rabbits. *Scand. J Plast Reconstr Surg* 1975; 9:34-39.
 273. Ohlson L, de la Fuente A. Reconstrucción del cartilago articular mediante injertos libres de pericondrio. Estudio experimental. *Rev Quir Esp* 1976; 3:244-248.

274. Ohlsen L, Nordin U. Tracheal reconstruction with perichondrial grafts, An experimental study. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1976; 10:135-145.
275. Ohlsen L. Cartilage formation from free perichondrial grafts: An experimental study in rabbits. *Br J Plast Surg* 1976; 29:262-267.
276. Ohlsen L, Widenfalk B. The early development of articular cartilage after perichondrial grafting. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1983; 17:163-177.
277. O'Rahilly R, Gardner E. The embryology of movable joints. In Sokoloff L, editor. *The joints and synovial fluid*. New York: Academic Press; 1978; p. 49-103.
278. Palazzi S, Palazzi C, Palazzi S. Osteocartilaginous autograft of the knee. *Int Orthop* 1977; 1:48-52.
279. Pap K, Krompecher D. Arthroplasty of the Knee. *J Bone Joint Surg* 1961; 43A:523-537.
280. Parsons JR, Black J. The viscoelastic shear behavior of normal rabbit articular cartilage. *J Biomech* 1977; 10:21-29.
281. Parsons JR, Black J. Mechanical behavior of articular cartilage: quantitative changes with alteration of ionic environment. *J Biomech* 1979; 12:765-773.
282. Pastacaldi P, Engkvist O. Perichondrial wrist arthroplasty in rheumatoid patients. *Hand* 1979; 11:184-190.
283. Perez Tinao M, Carranza Bencano A, Armas Padron JR. Capacidad condrogénica de injertos libres de periostio en la reparación de defectos del cartílago articular: estudio experimental en conejos. *Rev Esp Cir Osteoart* 1996; 31:5-13.
284. 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*. 2000 ; 374:212-234.
285. Poole AR. Proteoglycans in health and disease: structure and functions. *Biochem J* 1986; 236:1-14.
286. Pottenger LA, Lyon NB, Hecht JD, Neustadt PM, Robinson RA. Influence of cartilage particle size and proteoglycan aggregation on immobilization of proteoglycans. *J Biol Chem* 1982; 257:11479-11485.
287. Poussa M, Ritsilä V. The osteogenic capacity of free periosteal and osteoperiosteal grafts. A comparative study in growing rabbits. *Acta Orthop Scand* 1979; 50:491-500.
288. Poussa M, Rubak J, Ritsilä, V. The effect of the thickness of the cortical bone on bone formation by osteoperiosteal grafts. *Acta Orthop Scand* 1980; 51:29-35.
289. Poussa M. Vascularization of free periosteal and 100 micron thick osteoperiosteal grafts in muscle tissue environment. *Acta Orthop Scand* 1980; 51:197-204.

290. Poussa M, Rubak J, Ritsilä V. Differentiation of the chondrogenic cells of the periosteum in chondrotrophic environment. *Acta Orthop Scand* 1981; 52:235-239.
291. Pridie KH. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J. Bone Joint Surg* 1959; 41B:618-619.
292. Proctor CS, Schmidt MS, Whipple RR, Kelly MA, Mow VC. Material properties of normal medical bovine meniscus. *J Orthop Res* 1989; 7:771-782.
293. Radin EL, Ehrlich MG, Chernac R, Abernethy P, Paul IL, Rose R. Effect of repetitive impulsive loading on the knee joint of rabbit. *Clin Orthop* 1978; 131:288-293.
294. Reddi AH. Extracellular bone matrix dependent local induction of cartilage and bone. *J Rheumatol* 1983; 10 (Suppl 1) 11:67-69.
295. Redl H, Schlag G. Properties of different tissue sealant with special emphasis on Fibrinogen-based preparations. Fibrin sealant in operative medicine. In: Schlag G, Redl H, editors. *Traumatology-Orthopaedics*. Berlin: Springer-Verlag; 1986. p. 27-38.
296. Redler I, Zimny ML. Scanning electron microscopy of normal and abnormal articular cartilage and synovium. *J Bone and Joint Surg* 1970; 52:1395-1404.
297. Redler I. A scanning electron microscopic study of human normal and osteoarthritic articular cartilage. *Clin Orthop* 1974; 103:262-268.
298. Reimann I. Experimental osteoarthritis of the knee in rabbits induced by alteration of the load-bearing. *Acta Orthop Scand* 1973; 44:496-504.
299. Repo RU, Finlay JB. Survival of articular cartilage after controlled impact. *J Bone Joint Surg* 1977; 59A:1068-1076.
300. Ritsilä VA, Alhopuro S, Rintala A. Bone formation with free periosteum. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1972; 6:51-56.
301. Ritsilä VA, Poussa M, Rubak JM, Snellman O, Österman K. Periosteal and perichondrial grafts in reconstruction of the patellar joint surface. *Acta Orthop Scand* 1980; 51:704.
302. Roth V, Mow VC, Lai WM, Eyre DR. Correlation of intrinsic compressive properties of bovine articular cartilage with its uronic acid and water content. *Trans Orthop Res Soc* 1981; 6:21.
303. Roth V, Schoonbeck JM, Mow VC. Low frequency dynamic behavior of articular cartilage under torsional shear. *Trans Orthop Res Soc* 1982; 7:150.
304. Roy S. Ultrastructure of articular cartilage in experimental immobilization. *Ann Rheum Dis* 1970; 29:634-642.
305. Rubak JM. Reconstruction of articular cartilage defects with free periosteal grafts. *Acta Orthop Scand* 1982; 53:175-180.

306. Rubak JM, Poussa M, Ritsilä VA. Chondrogenesis in repair of articular cartilage defects by free periosteal grafts in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1982; 53:181-186.
307. Rubak JM. Effects of joint motion on the repair of articular cartilage with free periosteal grafts. *Acta Orthop Scand* 1982; 53:187-192.
308. Rubak JM. Osteochondrogenesis of free periosteal grafts in the rabbit iliac crest. *Acta Orthop Scand* 1983; 54:826-831.
309. Salter RB, Field P. The effects of continuous compression on living articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1960; 42A:31-49.
310. Salter RB, Simmonds DF, Malcom BW, Rumble EJ, MacMichael D. The effects of continuous passive motion on the healing of articular cartilage defects: An experimental investigation in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1975; 57A:570.
311. Salter RB, Ogilvie-Harris DJ, Bogoch ER. Further studies in continuous passive motion. *Orthop Trans* 1978; 2:292.
312. Salter RB, Simmonds DF, Malcolm BW, Rumble EJ. The biological effect of continuous passive motion on the healing of full-thickness defects in the articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1980; 62A: 1232-1251.
313. Salter RB. Motion versus rest: Why immobilize joints? *J Bone Joint Surg* 1982; 64B:251-254.
314. Salter RB, Minster RR, Clements N, Bogoch E, Bell RS. Continuous passive motion and the repair of full-thickness defects, a one-year follow-up. *Orthop Trans* 1982; 6:266.
315. Salter RB. The biological concept of continuous passive motion. The first 18 years of basic research and its clinical application. *Clin Orthop* 1989; 242:12-25.
316. Salter RB, Moran ME, Kim H, Keeley F. Biological resurfacing of a major full-thickness defect in the joint surface of the patella under the influence of continuous passive motion : An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg* 1982; 74B (Suppl 2):146-147.
317. Sanyal A, Davis C, Sarkar G, O'Driscoll SW. Temporal pattern of expression of collagen type IIA and IIB mRNAs during the early stages of periosteal chondrogenesis. *Trans Orthop Res Soc* 1999; 24:687.
318. Sanyal A, Sarkar G, Fitzsimmons JS, Bolander M, O'Driscoll SW. Initial evidence for the involvement of GDF5 in rabbit periosteal chondrogenesis. *Trans Orthop Res Soc* 1998; 23:494.
319. Sanyal A, Sarkar G, Fitzsimmons JS, Bolander M, O'Driscoll SW. Initial evidence for the involvement of BMP2 early during periosteal chondrogenesis. *J Orthop Res* 1999;

- 17:926-934.
320. Saris DB, Sanyal A, An KN, Fitzsimmons JS, O'Driscoll SW. Periosteum responds to dynamic fluid pressure by proliferating in vitro. *J Orthop Res* 1999; 17:668-677.
 321. Schachar NS, Novak K, Muldrew K, Zernicke RF, McGann LE. Articular cartilage joint surface reconstruction techniques. *J Orthop Sci* 1999; 4:457-461.
 322. Schmid A, Schmid F. Results after cartilage shaving studied by electron microscopy. *Am J Sports Med* 1987; 15:386-387.
 323. Sella PC, Dowson D, Wright V. The rheology of synovial fluid. *Rheol Acta* 1971;10:2-7.
 324. Seradge H, Kutz JA, Kleinert HE, Lister GD, Wolff TW, Atasoy E. Perichondrial resurfacing arthroplasty in the hand. *J Hand Surg* 1984; 9A:880-886.
 325. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and Differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1993; 75A: 532-553.
 326. Shortkroff S, Barone L, Hsu HP, Wrenn C, Gagne T, Chi T, Breinan H, Minas T, Sledge CB, Tubo R, Spector M. Healing of chondral and osteochondral defects in a canine model: the role of cultured chondrocytes in regeneration of articular cartilage. *Biomaterials*. 1996;17:147-154.
 327. Simmons DP, Chrisman OD. Salicylate inhibition of cartilage degeneration. *Arthritis Rheum* 1965; 8:960-969.
 328. Simpson AHRW. The blood supply of the periosteum. *J Anat* 1985; 140:697-704.
 329. Skoog T. The use of periosteum and Surgicel for bone restoration in congenital cleft of the maxilla. A clinical report and experimental investigation. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1967; 1:113-130.
 330. Skoog T, Ohlsen L, Sohn SA. Perichondrial potential for cartilagenous regeneration. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1972; 6:123-125.
 331. Skoog T, Johansson SH. The formation of articular cartilage from free perichondrial grafts. *Plast Reconstr Surg* 1976; 57:1-6.
 332. Smith AU. Survival of frozen chondrocytes isolated from cartilage of adult mammals. *Nature* 1965; 205:782-784.
 333. Sokoloff L. Elasticity of aging cartilage. *Fed Proc* 1966; 25:1089-1095.
 334. Sokoloff L. *The Biology of degenerative joint diseases*. Chicago (IL): University Press; 1969.
 335. Solchaga L, Forriol F, Cañadell J. Efecto de la desalineación axial sobre el cartílago

- articular. Modelo experimental en corderos. MAPFRE Medicina 1992; 3:79-85.
336. Sprit AA, Mak AF, Wassell RP. Nonlinear viscoelastic properties of articular cartilage in shear. *J Orthop Res* 1989; 7:43-49.
 337. Squier CA, Ghoneim S, Kremenak CR. Ultrastructure of the periosteum from membrane bone. *J Anat* 190; 171:233-239.
 338. Stockwell RA. The cell density of human articular and costal cartilage. *J Anat* 1967; 101:753-763.
 339. Sully L, Jackson IT, Sommerland BC. Perichondrial grafting in rheumatoid metacarpophalangeal Joints. *Hand* 1980;12:137-148.
 340. Swann DA, Radin EL. The molecular basis of articular lubrication: I. Purification and properties of a lubricating fraction from bovine synovial fluid. *J Biol Chem* 1972; 247:8069-8073.
 341. Swann DA, Radin EL, Hendren RB. The lubrication of articular cartilage by synovial fluid glycoproteins. *Arth Rheum* 1979; 22:665-666.
 342. Swann DA, Silver FH, Slayter HS, Stafford W, Showe E. The molecular structure and lubricating activity of lubricin from bovine and human synovial fluids. *Biochem J* 1985; 25:195-201.
 343. Tajima S, Aoyagi F, Maruyama Y. Free perichondrial grafting in the treatment of temporomandibular joint ankylosis. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61:876-880.
 344. Tenenbaum HC, Heersche JNM. Differentiation of osteoid-producing cells in vitro: possible evidence for the requirement of a microenvironment. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 262-267.
 345. Tercedor J, Acosta, F. Tratamiento de la degeneración del cartílago articular rotuliano con la técnica de esponjalización. Estudio clínico y experimental. *Rev Ortop Traum* 1987; 31:33-39.
 346. Thaxter TH, Mann RA, Anderson CE. Degeneration of immobilized knee joints in rats. *J Bone Joint Surg* 1965; 47A:567-585.
 347. Thompson RC. An experimental study of surface injury to articular cartilage and enzymes responses within the joint. *Clin Orthop* 1975;107:239-248.
 348. Thornhill TS. Cartilage resurfacing: facts, fictions, and facets. *Orthopedics* 1997; 20:819-820.
 349. Thorogood P. In vitro studies on skeletogenic potential of membrane bone periosteal cells. *J Embryol Exp Morphol* 1979; 54:185-207.

350. Timoshenko SP, Goodier JN. Theory of elasticity. New York: MacGraw-Hill; 1970.
351. Tizzoni G; Citado por Amiel D, Coutts RD, Abel M, Stewart W, Harwood F, Akeson WH. Rib perichondrial grafts for the repair of full-thickness articular-cartilage defects. *J Bone Joint Surg* 1985; 67A:911-920.
352. Tomatsu T, Takeuchi N, Takahasi K, Kimura N. Experimentally produced fractures of articular cartilage and bone. The effects of shear forces on the pig knee. *J Bone Joint Surg* 1992;74B:457-462.
353. Tonna EA, Conkrite EP. The periosteum: Autoradiographic studies on cellular proliferation and transformation utilizing tritiated thymidine. *Clin Orthop* 1963; 30:218-232.
354. Torzilli PA. Mechanical response of articular cartilage to an oscillating load. *Mech Res Comm* 1984; 11:75-82.
355. Trias A. Effect of persistent pressure on the articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1961; 43B:376-386.
356. Troyer H. The effect of short-term immobilization on the rabbit knee joint cartilage. *Clin Orthop* 1975; 107:249-257.
357. Trueta J, Cavadias AX. Vascular changes caused by the Küntscher type of nailing. *J Bone Joint Surg* 1955; 37B:492-505.
358. Trueta J. The role of the vessels in osteogenesis. *J Bone Joint Surg* 1963; 45B:402-418.
359. Trueta J. La estructura del cuerpo humano. Estudios sobre su desarrollo y decadencia. Barcelona: Labor; 1974.
360. Trueta J, Cavadias AX. Los vasos óseos. In: Trueta J, editor. La estructura del cuerpo humano. Estudios sobre su desarrollo y decadencia. Barcelona: Labor; 1974. p. 155-164.
361. Uchida A, Kikuchi T, Shimomura Y. Osteogenic capacity of cultured human periosteal cells. *Acta Orthop Scand* 1988; 59:29-33.
362. Uddstromer L, Ritsilä VA. Osteogenic of periosteal grafts. *J Plast Reconstr Surg* 1978; 12:207-214.
363. Ueno T, Mizukawa N, Sugahara T. Experimental study of bone formation from autogenous periosteal graft following insulin-like growth factor I administration. *J Craniomaxillofac Surg* 1999; 27:308-313.
364. Upton J, Sohn SA, Glowacki J. Neocartilage derived from transplanted perichondrium: What is it? *Plast Reconstr Surg* 1981; 68:166-172.
365. Urist MR, McLean F. Osteogenetic potency and new-bone formation by induction in

- transplants to the anterior chamber of the eye. *J Bone Joint Surg* 1952; 34A:443-470.
366. Vachon AM, Mclwraith CW, Trotter GW, Nordin RW, Powers BE. Neochondrogenesis in free intra-articular, periosteal, and perichondrial autografts in horses. *Am J Vet Res* 1989; 50:1787-1794.
367. Vachon AM, Mclwraith CW, Trotter GW, Nordin RW, Powers BE. Morphologic study 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.
368. Vachon AM, Mclwraith CW, Keeley FW. Biochemical study of repair of induced osteochondral defects of the distal portion of the radial carpal bone in horses by use of periosteal grafts. *Am J Vet Res* 1991; 52: 328-332.
369. Van der Rest M, Mayne R. Type IX collagen proteoglycan from cartilage is covalently cross-linked to type II collagen. *J Biol Chem* 1988; 263:1615-1618.
370. Wakitani S, Kimura T, Hirooka A, Ochi T, Yoneda M, Yasui N, Owaki H, Ono K. Repair of rabbits articular cartilage surfaces with allograft chondrocytes embedded in collagen gel. *J Bone Joint Surg* 1989; 71B:74-80.
371. Walker PS, Dowson D, Longfield MD, Wright V. "Boosted lubrication" in synovial joints by fluid entrapment and enrichment. *Ann Rheum Dis* 1968; 27:512-520.
372. Walker PS, Unsworth A, Dowson D, Sikorski J, Wright V. Mode of aggregation of hyaluronic acid protein complex on the surface of articular cartilage. *Ann Reum Dis* 1970; 29:591-602.
373. Wang CJ, Chen CY, Tsung SM, Chen WJ, Huang HY. Cartilage repair by free periosteal grafts in the knees of pigs: a histologic study. *J Formos Med Assoc* 2000; 99:324-329.
374. Wasteson A, Ohlson L. Biosynthesis of chondroitin sulphate in cartilage regenerated from perichondrium. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11:17-22.
375. Weber SC, Chapman MW. Adhesives in orthopaedic surgery: A review of the literature and in vitro bonding strengths of bone bonding agents. *Clin Orthop* 1984; 191:249-261.
376. Weiss C, Rosemberg L, Helfet AJ. An structural study of normal young adult human articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1968; 50A:663-674.
377. Whiteside LA, Lesker PA. The effects of extraperiosteal and subperiosteal dissection on blood flow in muscle. *J Bone Joint Surg* 1978; 60A:23-26.
378. Whiteside LA. The periosteal microvascular anatomy. *Orthop Trans* 1980; 4:271.
379. Widenfalk B, Engkvist O, Ohlson L, Segerström K. Perichondrial arthroplasty using fibrin glue and early mobilization. An experimental study. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1986; 20:251-258.

380. Williams JM, Moran M, Thonar EJ, Salter RB. Continuous passive motion stimulates repair of rabbit knee articular cartilage after matrix proteoglycan loss. *Clin Orthop* 1994; 304:252-262.
381. Woo SL, Kwan MK, Lee TQ, Field FP, Kleiner JB, Coutts RD. Perichondrial autograft for articular cartilage. Shear modulus of neocartilage studied in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1987; 58:510-515.
382. Zarnett R, Delaney JP, O'Driscoll SW. Cellular origin and evolution of neochondrogenesis in major full-thickness defects of a joint surface treated by free autogenous periosteal grafts and subjected to continuous passive motion in rabbits. *Clin Orthop* 1987; 222:267-274.
383. Zarnett R, Salter RB. Periosteal neochondrogenesis for biologically resurfacing joints: Its cellular origin. *Can J Surg* 1989; 32: 171-174.
384. Zhu WB, Lai WM, Mow VC. Intrinsic quasilinear viscoelastic behavior of the extracellular matrix of cartilage. *Trans Orthop Res Soc* 1986; 11:407.

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor Jorge Ballester Soleda, por su guía y sus enseñanzas.

A los Doctores Joan Cebamanos Celma y Antoni Molina Ros, por la idea, y por su ayuda para salvar obstáculos.

A la Doctora Cinta Escuder Capafons, por su cariño y por las horas juntos en el IMIM.

Al Doctor Alfonso León García Vao, por su amistad, su apoyo y algún que otro chascarrillo.

A Javier Muñoz Criado, por hacerme comprensible la estadística, aun a costa de sacrificar mi concepto del p value.

Al Profesor Sergi Serrano Figueras y a la Doctora M^a Luisa Mariñoso, por su ayuda en el estudio anatomopatológico.

A todo el equipo del Hospital del Mar, por cinco años maravillosos.

Este trabajo ha sido realizado con los fondos dotados por el Fondo de Investigación Sanitaria (proyectos 94/1383 y 97/1196).