

ARTROSIS DE CADERA: TRATAMIENTO NO PROTÉSICO Y ALTERNATIVAS DE MANEJO CON CÉLULAS MADRES MESENQUIMÁTICAS

HIP OSTEOARTHRITIS: NO PROSTHETIC TREATMENT AND ALTERNATIVE MANAGEMENT WITH MESENCHYMAL STEM CELLS

DR. RODRIGO MARDONES P. (1), DRA. CATALINA LARRAÍN B. (2)

1. Unidad de Cadera. Departamento de Traumatología y Ortopedia. Director Laboratorio de Ingeniería de Tejidos, Clínica Las Condes.

2. Unidad de Cadera. Departamento de Traumatología y Ortopedia. Clínica Las Condes.

Email: rmardones@clc.cl

RESUMEN

La artrosis de cadera, ya sea focal o generalizada, constituye una patología frecuente y de difícil manejo, que genera dolor y discapacidad. El tratamiento médico está basado en el uso de analgésicos y antiinflamatorios, incluyendo aquellos de origen natural. Sin embargo, además de las complicaciones asociadas a su uso prolongado, a medida que la enfermedad avanza se van haciendo menos efectivos. En este punto cobra importancia las alternativas intervencionales de diferente grado. El tratamiento se dificulta debido a la localización y esfericidad de la articulación y generalmente está limitado a la artroplastia total de cadera en artrosis generalizada. Previo a ésta, existen alternativas para el tratamiento de lesiones condrales profundas o artrosis focal que incluyen la resección, debridamiento, condroplastia térmica y/o microfracturas con o sin coadyudancia biológica (Ácido Hialurónico, Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y Células Madre Mesenquimáticas (CMM)). Esta revisión se enfoca en el uso de nuevas tecnologías que pudieran mejorar los resultados obtenidos con las técnicas convencionales, incluyendo las infiltraciones (Corticoides/Ácido Hialurónico/PRP/CMM). Se detalla el uso de terapias biológicas en base al uso de CMM, correspondientes a las inyecciones intraarticulares de CMM expandidas, concentrado de células mononucleares en una matriz de PRP y CMM expandidas sembradas en una membrana de colágeno.

Palabras clave: Artrosis de cadera, tratamiento no protésico, células madres mesenquimáticas, plasma rico en plaquetas.

SUMMARY

Hip osteoarthritis (OA), focal or generalized, is a frequent pathology and represents a treatment challenge. Medical treatment, including pain-killers and anti-inflammatories, is less effective with the OA progression. At this point, other interventions may play a role. Treatment may present difficulties due to localization and spherical form of the joint and is most commonly limited to a total hip arthroplasty in generalized osteoarthritis and excision, debridement, thermal chondroplasty and microfractures with or without biological coadjuvants (hyaluronic acid, platelet rich plasma or mesenchymal stem cells) in focal osteoarthritis. This chapter will focus in new technologies to enhance the standard techniques including infiltrations (steroids, hyaluronic acid, platelet rich plasma or mesenchymal stem cells). We will review the new technologies based in stem cells therapies; as intrarticular injections of expanded mesenchymal stem cells, mononuclear concentrate in a platelet rich plasma matrix and expanded mesenchymal stem cells seeded in a collagen membrane.

Key words: Hip osteoarthritis, non-arthroplasty treatment, mesenchymal stem cells, platelet rich plasma.

INTRODUCCIÓN

La artrosis de cadera es el tipo más común de artritis y la causa principal de discapacidad en Estados Unidos (1). Los tratamientos disponibles buscan el alivio de la sintomatología pero son incapaces de modificar el curso natural de la enfermedad (2). Existe una necesidad real de un tratamiento efectivo y seguro, no sólo para aquellos pacientes con una artrosis generalizada, sino también para retrasar o prevenir su progresión en aquellas artrosis multifocales (3).

Entender el funcionamiento de la articulación de la cadera resulta fundamental en el diagnóstico y manejo de las patologías que la afectan. Las alteraciones de los distintos tejidos, intra y extrarticulares, resultantes de eventos agudos o de cambios degenerativos crónicos, tendrán un impacto importante en su función, generando dolor y limitación en el paciente.

La cadera es una enartrosis, es decir, una articulación de tipo esférica, formada por una superficie cóncava dentro de una convexa, donde se generan movimientos rotacionales multiaxiales, sin una translación evidente, dados por una perfecta coaptación y estabilidad. Esta congruencia está dada por la forma del acétabulo, el *labrum*, el cartílago articular, la cápsula y los músculos periarticulares. Esta revisión se enfoca en el cartílago articular (4).

La superficie articular de la cadera está cubierta por múltiples capas altamente organizadas de cartílago hialino, formado por una red de colágeno tipo II y glicosaminoglicanos que concentran agua y aumentan la resistencia frente a las altas cargas y fuerzas de tensión a las que se ve sometida la articulación (4).

La artrosis de cadera consiste en un daño del cartílago articular, ya sea focal profundo o generalizado, alterando la congruencia y coaptación de la articulación. La artrosis focal puede deberse a un evento traumático o a la delaminación generada por un pinzamiento fémoroacetabular u otras alteraciones de la forma y función de la articulación. Estas lesiones localizadas sobrecargan el cartílago circundante, generando una progresión a una artrosis generalizada (4).

El tratamiento de la artrosis de cadera varía según la extensión de la lesión.

TRATAMIENTO EN ARTROSIS GENERALIZADA

En este subgrupo de pacientes, el compromiso de la articulación es global, con gran daño de todo el cartílago articular. Esto genera cambios radiológicos característicos: disminución del espacio articular, aparición de quistes, osteofitos y geodas. En estos pacientes las alternativas de tratamiento médico son limitadas y corresponden principalmente a cambios en el estilo de vida, ejercicios sin impacto, antiinflamatorios no esteroideos, glucosamina y condroitín sulfato, infiltraciones corticoidales y viscosuplementación (2,3). Todos éstos producen alivio sintomático transitorio y son efectivos para el manejo del dolor sin embargo, su efecto es limitado en el tiempo y no ajeno a los efectos adversos del uso

crónico. El tratamiento definitivo de una artrosis generalizada de cadera es quirúrgico y consiste en el reemplazo de la articulación mediante una artroplastia total de cadera.

Las infiltraciones articulares constituyen una práctica común en el manejo sintomático de la enfermedad degenerativa articular. La administración intrarticular de corticoides, guiada por ecografía o bajo radioscopia, genera un rápido alivio del dolor pero este efecto no se mantiene en el tiempo. Existen múltiples estudios clínicos sobre el tema, con una duración del alivio de la sintomatología extremadamente variable; ninguno de ellos demuestra un efecto que supere las 24 semanas post-infiltración (5,6). El Ácido Hialurónico, al ser comparado con el corticoide, requiere un tiempo mayor para lograr un alivio de la sintomatología sin embargo, éste se mantiene por un período más prolongado (6,7). La infiltración intrarticular de plasma rico en plaquetas (PRP) ha mostrado ser superior al corticoide y equivalente al Ácido Hialurónico, generando un alivio de la sintomatología más prolongado (8,9).

Aunque se sabe que las infiltraciones intrarticulares generan un alivio sintomático limitado en el tiempo, disminuyen en forma considerable el uso de analgésicos concomitantes, lo cual implica un impacto socioeconómico importante (10).

TRATAMIENTO EN ARTROSIS FOCAL

La artrosis focal de cadera clásicamente ha sido manejada en forma similar a la de otras articulaciones, homologando los resultados obtenidos en rodilla; sin embargo, las características de la articulación, la composición y anatomía del cartílago del acetábulo y cabeza femoral, asociado a la presencia de tipos de lesiones propias de la cadera (delaminación) hacen que las técnicas aplicadas y resultados obtenidos en otras articulaciones no sean duplicables. Paralelamente lesiones de menor tamaño y con alto grado de penetración articular generan síntomas importantes, alterando la función normal de la articulación (11,12). La delaminación es una artrosis focal característica de la cadera, en la que el cartílago se desprende del hueso subcondral. Dentro de las clasificaciones usadas en la artrosis focal, la de *Outerbridge* es una de las más populares, en la cual, la delaminación correspondería a un tipo III (profunda) (12). A continuación se describen las alternativas de tratamiento quirúrgico según los tipos de artrosis focal, de acuerdo a la clasificación de *Outerbridge*.

- Tipo I o II

El tratamiento de elección en este tipo de lesiones es la condroplastia térmica. Ésta ha mostrado ser una técnica segura para la artrosis focal, logrando cambios morfológicos con mejores características estructurales que el debridamiento mecánico. No obstante en la mayoría de los casos es considerada más como una lesión condral pura que como un fenómeno pre-artrótico a pesar de la potencial progresión de ésta (13-16).

- Delaminación o Lesiones Tipo III

La delaminación representa un desafío de tratamiento entre las artrosis

focales. La escisión de un área de inestabilidad condral parece una maniobra quirúrgica innecesaria, especialmente si el propio cartílago articular puede contener un número significativo de condrocitos viables (17). El principal objetivo es la reinserción del cartílago al hueso subcondral subyacente. Esto se podría lograr con microfracturas transcondrales, formando un coágulo de retrocondral adherente o con el uso de un adhesivo en base a fibrina. Tzaveas y Villar reportan una serie de 19 pacientes tratados, con mejoría en el dolor y función a los seis meses y un año de seguimiento (18).

- Tipo III o IV (artrosis focal de espesor completo verdadera)

Las indicaciones para la realización de microfracturas en la cadera son similares a las de la rodilla e incluyen artrosis focal de menos de 2 a 4 cm². La realización de microfracturas es un procedimiento que consiste en perforar el hueso subcondral, estimulando la llegada de células madre indiferenciadas desde la médula ósea al sitio de la lesión (19). El coágulo formado en la zona microfracturada proporciona un ambiente biológicamente propicio para la diferenciación de las células indiferenciadas a un tejido cartilaginoso estable (fibrocartilago) (20,21). Varios estudios han mostrado buenos resultados a mediano plazo con esta técnica; sin embargo, se sabe que este tejido cartilaginoso no tiene las propiedades mecánicas requeridas y que eventualmente fallará, dando lugar a una nueva artrosis focal (21,22).

NUEVOS TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS PARA LA ARTROSIS FOCAL.

Como se mencionó previamente, el fibrocartilago formado en el área microfracturada es un tejido de baja calidad; es por esto, que describiremos algunas técnicas, basadas en el uso de células madres mesenquimáticas, que podrían conducir a un cartílago tipo hialino de mejor calidad. El uso de estas nuevas tecnologías ha mostrado resultados prometedores en estudios con animales y clínicos (23-26). Éstas son Concentrado Mononuclear en una matriz de Plasma Rico en Plaquetas, Inyecciones Intrarticulares de Células Madres Mesenquimáticas Expandidas y Células Madres Mesenquimáticas Expandidas sembradas en una matriz de Colágeno. Todas éstas parecieran tener una base biológica de reparación y potencial regeneración superior al solo efecto antiinflamatorio del corticoide.

Células Madres Mesenquimáticas y coadyudantes biológicos

Al mencionar las células madre es fundamental entender a qué nos estamos refiriendo, ya que su origen, potencial de diferenciación y efectos adversos pueden variar según los subtipos. Una célula madre tiene la capacidad de dividirse indefinidamente en cultivo, autogenerarse y posee el potencial de dar origen a tejidos maduros. Pueden ser clasificadas de acuerdo a su origen y potencialidad. Según su origen, existen células embrionarias que, de acuerdo a su potencialidad, se dividen en células *totipotentes* (originarias del cigoto y primeros blastómeros de un embrión) y *pluripotentes* (derivadas de la masa celular interna del blastocisto); y células madre somáticas o adultas, que se encuentran en organismos desarrollados. Éstas pueden ser del tipo mesenquimática o hematopoyética según el tipo de tejido al

que pueden dar origen y se denominan *multipotentes* (27).

Las células madre de origen embrionario presentan mayor potencial de diferenciación, crecimiento y respuesta que las células somáticas y, en los últimos años, han sido ampliamente estudiadas en animales (28); sin embargo ésta capacidad hace que al ser implantadas en un organismo vivo, en tejidos diferenciados, respondan en forma excesiva a los estímulos locales, dando origen a teratomas (29,30).

Las células madre somáticas hematopoyéticas se encuentran principalmente en la médula ósea de humanos adultos (1/10.000 células). Su aplicación clínica ha sido extensamente estudiada en el manejo de patologías hematológicas.

Las células madre somáticas mesenquimáticas se encuentran igualmente en la médula ósea de humanos adultos, con una concentración de 1 en 100.000 células, cifra que va disminuyendo con los años (31). Éstas poseen la capacidad de diferenciarse a tejido óseo, adiposo, condral, muscular, tendíneo y ligamentario, según el estímulo liberado en forma de factores de crecimiento desde el sitio de la lesión. En forma reciente, se ha logrado su diferenciación a tejido neural.

Las CM mesenquimáticas de individuos adultos pueden ser obtenidas de células grasas, médula ósea y otros tejidos; sin embargo, la obtención de CM desde la médula ósea presenta ventajas comparativas respecto a la facilidad de la obtención, pureza de la muestra y potencial de crecimiento de las células obtenidas, respecto de otras localizaciones. Existen *kits* comerciales para su obtención, que estandarizan la técnica, logrando obtener resultados duplicables.

La obtención de las células se realiza mediante un trócar de punción, habitualmente de la cresta ilíaca, extrayendo una muestra de médula ósea. Ésta es centrifugada en un tubo con un filtro en base a gradientes de densidad, que logra diferenciar una capa de células mononucleares, dentro de la cual se encuentran las células madre (figura 1). Este concentrado puede ser aplicado en la lesión, según la patología, o puede ser procesado en un laboratorio especializado, siendo así expandido y diferenciado.

Concentrado mononuclear en una matriz de plasma rico en plaquetas

Los estudios sobre el uso del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) incluyen patologías por sobreuso como epicondilitis (32), tendinitis rotuliana (33) y Aquiliana (34); medicina del deporte (reconstrucción del ligamento cruzado anterior (35-39); reparación del manguito rotador (40-43); artrosis focal y generalizada (44-48); cirugía de columna (49,50); lesiones traumáticas como fracturas y pseudoartrosis (51,52); y el manejo de lesiones cutáneas agudas y crónicas (53,54). Los resultados de los estudios clínicos son disímiles, con utilidad mostrada en el manejo de la epicondilitis, tendinopatía rotuliana, pseudoartrosis y tratamiento de las heridas crónicas. Creemos que la concentración, variabilidad interpaciente y diversidad de *kits* comerciales; así como la preparación, ejecución y aplicación desempeñan un papel importante en la eficacia del

FIGURA 1. PREPARACIÓN DEL CONCENTRADO AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE

Preparación del Concentrado Autólogo de Células Madre:

A. Toma de médula ósea de la cresta iliaca, mediante trócar de punción.

B. Proceso de centrifugación de la muestra.

C. Muestra postcentrifugado en la cual se separan las células en base a un filtro de gradientes de densidad.

D. Concentrado autólogo de células madre listo para ser aplicado.

producto final, influyendo así en los resultados (55,56). A pesar de esto, los estudios coinciden en el efecto antiinflamatorio y pro-coagulante del PRP.

En relación al tratamiento de la artrosis focal de cadera, Milano y colaboradores, en un estudio realizado en ovejas, mostraron que el uso de un coágulo de PRP asociado con microfracturas consigue un relleno completo de la lesión condral con características macroscópicas, microscópicas y biomecánicas similares a un cartílago hialino normal (57).

Actualmente, el PRP se utiliza como una matriz, en forma de coágulo, como soporte a las células madre mesenquimáticas presentes en el concentrado de células mononucleares.

En resumen, el uso de un coágulo de PRP en artrosis focal de cadera presenta escasa evidencia publicada sin embargo, el costo mínimo y los escasos riesgos del procedimiento, sumado a los prometedores resultados obtenidos en estudios en animales, apoyan su uso en la práctica clínica en el manejo de artrosis focal.

Inyecciones intraarticulares de células madres mesenquimáticas expandidas

Originalmente se creía que las células madre mesenquimáticas adultas sólo podían diferenciarse hacia un tipo de tejido específico. Sin embargo, estas células poseen dos propiedades principales que podrían explicar algunos de los resultados observados con las inyecciones intraarticulares de células madre mesenquimáticas expandidas. Éstas estas son el "Homing" y la "respuesta a señales específicas". "Homing" es una propiedad específica de estas células, es decir, responden a estímulos sistémicos y "viajan al lugar que necesita ser reparado". Este efecto se ha registrado en estudios con animales, con el uso de células madre mesenquimáticas marcadas administradas por vía intravascular sistémica o implantación local directa, mostrando posteriormente la presencia del

marcador en el sitio de la lesión (58). Las células madre mesenquimáticas tienen la capacidad de diferenciarse en un tejido diferente en respuesta a señales específicas liberadas por el sitio de la lesión, tales como el linaje condrogénico en una articulación artrósica (59).

La artrosis multifocal o generalizada se maneja comúnmente con infiltraciones locales, cambios en la vida diaria, analgésicos y, finalmente, un reemplazo total de cadera pero un número creciente de pacientes activos buscan un tratamiento no protésico y las células madre pueden representar una alternativa para este grupo de pacientes. El uso de inyecciones intraarticulares de células madre mesenquimáticas expandidas no se han descrito en la articulación de la cadera sin embargo, hay algunos estudios en animales y clínicos en otras articulaciones. Mokbel y colaboradores describió el uso de células madre adultas autólogas marcadas en suspensión en Ácido Hialurónico inyectadas en forma intrarticular en las articulaciones carpo, previamente dañadas con anfotericina-B en animales (burros) (59). Se observó una mejoría significativa en la artrosis clínica, histopatológica y radiográfica. Es importante destacar que las células madre marcadas se incorporaron en el cartílago de la articulación tratada (59). Emadedin y colaboradores reportó una serie de seis pacientes de sexo femenino con indicación de reemplazo articular de rodilla, tratadas con inyecciones de células madre mesenquimáticas. A los 12 meses de seguimiento, hubo una disminución significativa en la media de dolor, así como mejoras en la función articular, distancia, crepitación patelar y flexión de la rodilla. Imágenes de Resonancia Magnética obtenidas a los seis meses del tratamiento mostraron un aumento en el grosor del cartílago y la extensión del tejido de reparación sobre el hueso subcondral en la mitad de los pacientes. Además se registró una disminución en el edema del hueso subcondral (60). McIlwraith y colaboradores reportaron los resultados de inyecciones intrarticulares de células madre mesenquimáticas en caballos, como coadyuvante de microfracturas. A los seis meses, la evaluación artroscópica y macroscópica confirmó un

aumento significativo en la firmeza del tejido neoformado, así como un tejido de mejor calidad comparado con las lesiones tratadas sólo con microfracturas. Los análisis de inmunohistoquímica mostraron niveles significativamente mayores de agregan en el tejido de reparación del grupo en estudio (61). Vangsness y colaboradores, en un estudio prospectivo en pacientes con una meniscectomía parcial, evaluaron el efecto de inyecciones de CMM alogénicas expandidas intrarticulares, encontrando aumento del volumen meniscal y mejoría de la sintomatología en los pacientes con artrosis (62). Jong y colaboradores, en un estudio clínico prospectivo en pacientes con artrosis de rodilla tratados con inyecciones intrarticulares de CMM expandidas, observaron una disminución del tamaño de las lesiones focales, un aumento del grosor del cartílago e histología concordante con regeneración de cartílago hialino (63).

En resumen, el uso de las inyecciones intrarticulares de células madre mesenquimáticas expandidas en la artrosis presenta poca evidencia clínica publicada sin embargo, existen importantes ventajas probadas en estudios animales y de ciencias básicas. En un paciente joven y activo, constituye una interesante línea de investigación clínica que debe probar su mérito mediante el método científico.

Células madre mesenquimáticas expandidas sembradas en una membrana de colágeno

Como se mencionó previamente, las microfracturas constituyen el tratamiento de elección en artrosis focal <2 cm². Para las lesiones de mayor tamaño, el concentrado de médula ósea en una matriz de PRP parece ser una buena alternativa. Otras opciones de tratamiento incluyen la implantación de condrocitos autólogos (ACI), ACI inducido por una matriz (MACI), la condrogénesis autóloga inducida por una matriz (AMIC) y las membranas sembradas con células madre mesenquimáticas expandidas.

La técnica ACI se usa con frecuencia creciente en artrosis focal de rodilla. Sin embargo, en cadera los reportes son escasos. Fontana y

colaboradores describieron un estudio de 30 pacientes con artrosis focal de cadera; 15 tratados con ACI y 15 con debridamiento. A los 74 meses de seguimiento el puntaje según la escala de Harris fue significativamente mejor en el grupo de ACI en comparación con el grupo de debridamiento (64). Akimau y colaboradores describieron un caso de condrolisis severa y osteonecrosis de la cabeza femoral luego de una fractura-luxación severa en un hombre de 31 años. Después de 21 meses de la lesión se realizó una técnica MACI. A un año de seguimiento, la puntuación subjetiva de la función de la cadera y el rango de movimiento habían aumentado en comparación con los valores preoperatorios. A los 15 meses de seguimiento, la biopsia mostró un cartílago de 2 mm de grosor, poblado con células viables e integrado con el hueso subyacente (65).

Fontana describió una técnica totalmente artroscópica para la cadera para AMIC. Es una técnica de bajo costo como procedimiento único, en la que el autor utilizó una matriz de colágeno (*Condro-Gide, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suiza*) sobre el área microfracturada, conteniendo la sangre y médula ósea para formar un tejido reparativo de mejor calidad (66). Hasta donde se sabe, no hay datos clínicos publicados disponibles.

El uso de membranas sembradas con células madre mesenquimáticas expandidas, ha aumentado en respuesta a algunos problemas observados con el uso de MACI, tales como la morbilidad del sitio donante y la cobertura insuficiente del área del defecto debido a algún efecto de contracción. Esta técnica ha mostrado buenos resultados en otras articulaciones, pero no ha sido descrito en la articulación de la cadera.

CONCLUSIONES

La artrosis focal y generalizada de cadera es una patología frecuente. El tratamiento es a menudo difícil e insuficiente. Nuevas estrategias biológicas, entre ellas el uso de terapia regenerativa celular, que aún están en etapa de validación, podrían representar en el futuro una alternativa de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence and most common causes of disability among adults - United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:421-6.
2. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2012;85:49-56.
3. Hunter DJ. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:801-14.
4. Bowman K, Fox J, Sekiya J. A clinically relevant review of hip biomechanics. *Arthroscopy* 2010;26(8):1118-1129.
5. Krych AJ, Griffith TB, Hudgens JL, Kuzma SA, Sierra RJ, Levy BA. Limited therapeutic benefits of intra-articular cortisone injection for patients with femoro-acetabular impingement and labral tear. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;22(4):750-5.
6. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18 (2).
7. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1957-62
8. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, Giannini S. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics.* 2013;36(12)
9. Sánchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(1):144-50
10. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2)
11. Johnston TL, Schenker ML, Briggs KK, Philippon MJ. Relationship between offset angle alpha and hip chondral injury in femoroacetabular impingement. *Arthroscopy.* 2008 Jun; 24(6): 669-75.
12. Konan S, Rayan F, Meermans G, Witt J, Haddad FS. Validation of the classification system for acetabular chondral lesions identified at arthroscopy in patients with femoroacetabular impingement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Mar; 93(3): 332-6.
13. Yen YM, Kocher MS. Chondral lesions of the hip: microfracture and chondroplasty. *Sports Med Arthrosc.* 2010 Jun; 18(2): 83-9.
14. Kaplan LD, Chu CR, Bradley JP, Fu FH, Studer RK. Recovery of chondrocyte metabolic activity after thermal exposure. *Am J Sports Med.* 2003 May-Jun; 31(3): 392-8.
15. Lotto ML, Wright EJ, Appleby D, Zelicof SB, Lemos MJ, Lubowitz JH. Ex vivo comparison of mechanical versus thermal chondroplasty: assessment of tissue effect at the surgical endpoint. *Arthroscopy.* 2008 Apr; 24(4): 410-5.
16. Edwards RB, Lu Y, Cole BJ, Muir P, Markel MD. Comparison of radiofrequency treatment and mechanical debridement of fibrillated cartilage in an equine model. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2008; 21(1): 41-8.
17. Voss JR, Lu Y, Edwards RB, Bogdanske JJ, Markel MD. Effects of thermal energy on chondrocyte viability. *Am J Vet Res.* 2006 Oct; 67(10): 1708-12.
18. Tzaveas AP, Villar RN. Arthroscopic repair of acetabular chondral delamination with fibrin adhesive. *Hip Int.* 2010 Jan-Mar; 20(1): 115-9.
19. Frisbie DD, Oxford JT, Southwood L, Trotter GW, Rodkey WG, Steadman JR, Goodnight JL, McIlwraith CW. Early events in cartilage repair after subchondral bone microfracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Feb;(407): 215-27.
20. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ. Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Oct;(391 Suppl): S362-9.
21. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK. Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *J Knee Surg.* 2002; 15(3): 170-6.
22. Philippon MJ, Schenker ML, Briggs KK, Maxwell RB. Can microfracture produce repair tissue in acetabular chondral defects? *Arthroscopy.* 2008 Jan; 24(1): 46-50.
23. McIlwraith CW, Frisbie DD, Rodkey WG, Kisiday JD, Werpy NM, Kawcak CE, Steadman JR. Evaluation of intra-articular mesenchymal stem cells to augment healing of microfractured chondral defects. *Arthroscopy.* 2011 Nov; 27(11): 1552-61.
24. Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, Mahajan V, Mazzucco L, Grigolo B. One-Step Cartilage Repair with Bone Marrow Aspirate Concentrated Cells and Collagen Matrix in Full-Thickness Knee Cartilage Lesions: Results at 2-years follow-up. *Cartilage,* July 2011; 2(3): 286-299
25. De Girolamo L, Bertolini G, Cervellini M, Sozzi G, Volpi P. Treatment of chondral defects of the knee with one step matrix-assisted technique

- enhanced by autologous concentrated bone marrow: in vitro characterization of mesenchymal stem cells from iliac crest and subchondral bone. *Injury*. 2010 Nov; 41(11): 1172-7.
- 26.** Haleem A, El Singergy A, Sabry D, Atta H, Rashed L, Chu C, et al. The Clinical Use of Human Culture-Expanded Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transplanted on Platelet-Rich Fibrin Glue in the Treatment of Articular Cartilage Defects: A Pilot Study and Preliminary Results. *Cartilage* 2010; 1(4): 253-261.
- 27.** Broxmeyer HE. Insights into the biology of cord blood stem/progenitor cells. *Cell Prolif*. 2011;44 Suppl 1:55-9.
- 28.** Leeb C, Jurga M, McGuckin C, Forraz N, Thallinger C, Moriggl R, et al. New perspectives in stem cell research: beyond embryonic stem cells. *Cell Prolif*. 2011;44 Suppl 1:9-14.
- 29.** Kimura T, Nakano T. Induction of pluripotency in primordial germ cells. *Histol Histopathol*. 2011;26(5):643-50.
- 30.** Fong CY, Gauthaman K, Bongso A. Teratomas from pluripotent stem cells: A clinical hurdle. *J Cell Biochem*. 2010 Nov 1;111(4):769-81.
- 31.** Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007 Nov;213(2):341-7
- 32.** Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Oudsten BL. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2011;39(6):1200-1208.
- 33.** Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop*. 2010;34(6):909-15.
- 34.** Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Andia I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med*. 2007;35:245-251
- 35.** Murray MM, Spindler KP, Ballard P, Welch TP, Zurakowski D, Nanney LB. Enhanced histologic repair in a central wound in the anterior cruciate ligament with a collagen-platelet-rich plasma scaffold. *J Orthop Res*. 2007;25:1007-1017
- 36.** Radice F, Gutierrez V, Ibarra A, Verdugo A. Arthroscopic, histologic and MRI correlation in the maturation process of the graft in ACL reconstruction in humans. *Arthroscopy*. 1998;14(Suppl 1):S20
- 37.** Ekdahl M, Wang JH, Ronga M, Fu FH. Graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2008;16:935-947
- 38.** Orrego M, Orrego M, Larrain C, Rosales J, Valenzuela L, Matas J, et al. Effects of platelet concentrate and a bone plug on the healing of hamstring tendons in a bone tunnel. *Arthroscopy*. 2008;24(12):1373-1380
- 39.** Figueroa D, Melean P, Calvo R, Vaisman A, Zilleruelo N, Figueroa F, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of the integration and maturation of semitendinosus-gracilis graft in anterior cruciate ligament reconstruction using autologous platelet concentrate. *Arthroscopy*. 2010;26(10):1318-25
- 40.** Barber FA, Hrnack SA, Snyder SJ, Hapa O. Rotator cuff repair healing influenced by platelet-rich plasma construct augmentation. *Arthroscopy*. 2011;27(8):1029-1035.
- 41.** Gamradt SC. Short-term positive effects of platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Jul 6;93(13):1-3.
- 42.** Rodeo SA, Delos D, Williams RJ, Adler RS, Pearle A, Warren RF. The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: a prospective, randomized clinical study. *Am J Sports Med*. 2012 Jun;40(6):1234-41. 2012. Article in press.
- 43.** Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Shin S. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears. *Am J Sports Med*. 2012 May;40(5):1035-45.
- 44.** Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection Versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as Treatments for Cartilage Pathology: From Early Degeneration to Osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2011 Nov;27(11):1490-501
- 45.** Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: A retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:910-913
- 46.** Klatt BA, Lopez HH, Segal NA, Chimes GP. Treatment options in knee osteoarthritis: total knee arthroplasty versus platelet-rich plasma. *PM R*. 2011;3(4):377-86.
- 47.** Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(12):961-9.
- 48.** Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(5):863-4
- 49.** Hartmann EK, Heintel T, Morrison RH, Weckbach A. Influence of platelet-rich plasma on the anterior fusion in spinal injuries: a qualitative and quantitative analysis using computer tomography. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(7):909-14
- 50.** Landi A, Tarantino R, Marotta N, Ruggeri AG, Domenicucci M, Giudice L, et al. The use of platelet gel in postero-lateral fusion: preliminary results in a series of 14 cases. *Eur Spine J*. 2011;20 Suppl 1:S61-7.
- 51.** Galasso O, Mariconda M, Romano G, Capuano N, Romano L, Iannò B, Milano C. Expandable intramedullary nailing and platelet rich plasma to treat long bone non-unions. *J Orthop Traumatol*. 2008 Sep;9(3):129-34.
- 52.** Mariconda M, Cozzolino F, Cozzolino A, D'Agostino E, Bove A, Milano C. Platelet gel supplementation in long bone nonunions treated by external fixation. *J Orthop Trauma*. 2008;22(5):342-5.
- 53.** De Leon JM, Driver VR, Fylling CP, Carter MJ, Anderson C, Wilson J, et al. The Clinical Relevance of Treating Chronic Wounds with an Enhanced Near-Physiological Concentration of Platelet-Rich Plasma Gel. *Adv Skin Wound Care*. 2011;24(8):357-368.
- 54.** Dougherty EJ. An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care*. 2008;21(12):568-75.
- 55.** Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Feb 15;94(4):308-16
- 56.** Tschon M, Fini M, Giardino R, Filardo G, Dallari D, Torricelli P, et al. Lights and shadows concerning platelet products for musculoskeletal regeneration. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;1;3:96-107.
- 57.** Milano G, Sanna Passino E, Deriu L, Careddu G, Manunta L, Manunta A, et al. The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model.

Osteoarthritis Cartilage. 2010 Jul;18(7):971-80.

58. Chen A, Siow B, Blamire A et al. Transplantation of magnetically labeled mesenchymal stem cells in a model of perinatal injury. *Stem Cell Research* 2010;5(3):255-66.

59. Mokbel AN, El Tookhy OS, Shamaa AA et al. Homing and reparative effect of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in osteoarthritic animal model. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:259.

60. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L, et al. Intra-articular Injection of Autologous Mesenchymal Stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med* 2012;15(7):422-8.

61. McLwraith CW, Frisbie DD, Rodkey WG, Kisiday JD, Werpy NM, Kawcak CE, Steadman JR. Evaluation of intra-articular mesenchymal stem cells to augment healing of microfractured chondral defects. *Arthroscopy*. 2011 Nov;27(11):1552-61.

62. Vangsness CT Jr, Farr J 2nd, Boyd J, Dellaero DT, Mills CR, LeRoux-Williams M. Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 15;96(2):90-8

63. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014 May;32(5):1254-66

64. Fontana A, Bistolfi A, Crova M et al. Arthroscopic Treatment of Hip chondral defects: Autologous chondrocyte transplantation versus simple debridement - A pilot study. *Arthroscopy* 2012;28(3):322-9.

65. Akimau P, Bhosale A, Harrison P et al. Autologous chondrocyte implantation with bone grafting for osteochondral defect due to posttraumatic osteonecrosis of the hip - a case report. *Acta Orthop* 2006;77(2):333-6.

66. Fontana A. A novel technique for treating cartilage defects in the hip: a Fully arthroscopic approach to using autologous matrix - induced chondrogenesis. *Arthroscopy Techniques* 2012;1(1):e63-8.

El autor declara tener conflicto de interés en el tema. Es parte del directorio de Bioscell, Bioteccel. Tiene acciones de ambas compañías. Royalties: Grupo Bios. Consultan: Smith and Nephew.