

11245

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

2 ej 8

Dirección General de Servicios Médicos
del Departamento del Distrito Federal
Subdirección de Enseñanza e Investigación



Curso de Especialización en Ortopedia

PRUEBA EXPERIMENTAL EN CONEJOS DEL
AUTO-INJERTO DE HUESO Y CARTILAGO.
(PLACA EPIFISEA)

FALLA DE QUEJEN

DR. ANTONIO GONZALEZ NUÑEZ

Director de la tesis: Dr. Jorge García León



GENERACION 83

MEXICO, D. F.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

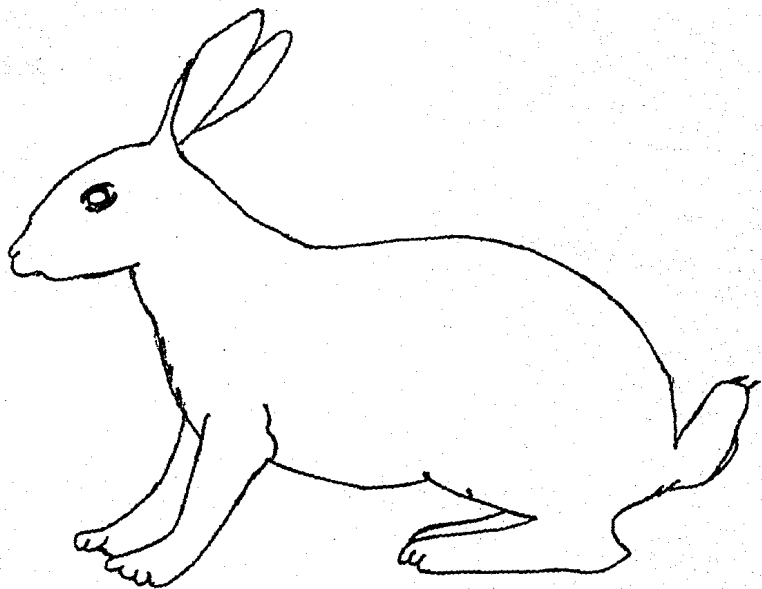
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E .

1. INTRODUCCION
2. EL TEJIDO OSEO
3. LAS ARTICULACIONES
4. LA PLACA EPIFISEA
5. ASPECTOS HISTORICOS
6. OBJETIVOS
7. MATERIAL Y METODOS
8. RESULTADOS
9. CONCLUSIONES
10. BIBLIOGRAFIA



INTRODUCCION .

La disponibilidad cada vez mayor de conejos en escuelas de medicina, hospitales y laboratorios ha hecho grandes aportaciones a la investigación de enfermedades venéreas, cirugía del corazón, hipertensión, virología, y son instrumentos importantes para el diagnóstico del embarazo, la investigación de enfermedades infecciosas, la creación de sueros hiperinmunes y la obtención de toxinas y antitoxinas, así como para la enseñanza de anatomía y fisiología. A la vez ha facilitado sobremanera muchos programas básicos de investigaciones especializadas.

Se decidió utilizar en el presente estudio al conejo doméstico joven (gazapo), que normalmente tiene 120 pulsaciones por minuto, su temperatura rectal fluctúa entre 38.5 y 39 grados C. y que a partir de la séptima semana tiene un promedio de 600 gramos de peso con un aumento promedio por semana de 160 gramos hasta la décima quinta, a partir de la cual es de 84 gramos promedio por semana.

EL TEJIDO ÓSEO. (8)

Como el resto del tejido conjuntivo, el tejido óseo está compuesto de células, de aspecto fusiforme u osteocitos, y de una substancia intercelular integrada por fibras colágenas y una materia amorfa rica en mucopolisacáridos. La substancia intercelular se encuentra mineralizada. El análisis químico muestra que el mineral óseo se halla formado en un 90% por fosfato cálcico. "In vivo" se encuentra en forma de cristales de hidroxapatita.

La formación de tejido óseo está asegurada a partir de los osteoblastos, que se encuentran en los límites de las trabéculas óseas en vías de formación. La osificación se lleva a cabo en dos tiempos: secreción de una matriz conjuntiva, pre-ósea, y mineralización de la substancia pre-ósea. Normalmente la substancia pre-ósea se mineraliza toda ella una vez recién formada, de tal modo, que en un hueso en crecimiento no hallamos más que unas delgadas bandas de tejido pre-óseo no calcificado. La mineralización del tejido

Óseo se lleva a cabo, en un principio, rápidamente, para completarse después lentamente.

La reabsorción ósea corre a cuenta, en casi su totalidad, de los osteoblastos; pero se puede observar, también una reabsorción periostiocítica.

Una vez maduro el tejido óseo es un tejido laminar, dispuesto, en trabéculas y en formaciones cilíndricas u osteones. El tejido óseo se halla en perpetuo cambio: sin cesar se reabsorbe en ciertos puntos y se repone en otros.

Numerosos factores inciden sobre la vida del hueso. A partir de los 50 años y sobre todo en la mujer, la reabsorción ósea supera la reconstrucción de hueso, de tal manera que conduce a una osteoporosis progresiva. La hormona paratiroidea y probablemente también la hormona tiroidea, aumentan la modificación ósea y sobre todo su reabsorción. La calcitonina y en menor grado los andrógenos y los estrógenos -- frenan la reabsorción ósea. Los cortisónicos -- enlentecen la osteoformación, en particular, la actividad de los osteoblastos subperiósticos.

La vitamina C es necesaria para la construcción de las fibras colágenas y por consiguiente de la sustancia pre-ósea. La vitamina D influye sobre el metabolismo fosfocálcico; a fuertes dosis es osteoabsorbente. La inactividad mecánica de un hueso conlleva a una osteoporosis por disminución de la osteoformación y por estimulación de la reabsorción ósea. La carencia alimenticia de calcio puede conducir a una osteoporosis a través de un hiperparatiroidismo reactivo. La hipofosfatemia dificulta la mineralización de la sustancia pre-ósea. La fosfatasa alcalina es, indispensable para la mineralización ósea.

L A S A R T I C U L A C I O N E S. (7)

Los huesos y articulaciones se derivan del mesénquima, que es un tejido conjuntivo embrionario pluripotencial. La mayor parte de los huesos se forman a partir de cartílago.

En su forma final la articulación es esencialmente un espacio con una conexión habitual existente entre dos o más huesos constituida por tejidos blandos. Los huesos pueden estar unidos de tal manera que el resultado es una articulación rígida (sinartrosis), algo móvil (anfiartrosis) o libremente móvil cuando menos en un plano (diartrosis).

De acuerdo con su potencialidad para moverse una diartrosis posee una cavidad articular bien definida. Hacia la décima semana de la vida embrionaria, aparecen en la primitiva lámina articular y de modo gradual hendiduras o espacios, que están llenos de líquido hístico y que se juntan para formar una cavidad articular única.

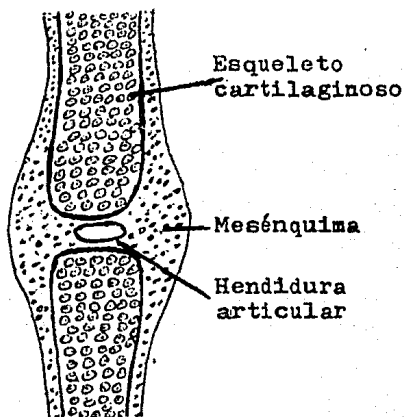
El líquido sinovial puede ser considerado como una mucina (ácido hialurónico) diluida por el líquido hístico. La cavidad articular está revestida por la membrana sinovial y delimitada por una cápsula fibrosa que se adhiere a los ex tremos óseos de la articulación más allá de sus cartílagos articulares. Además, una diartrosis, puede tener estructuras intra-articulares accesorias tales como meniscos y/o ligamentos.

En general, el desarrollo de las articulaciones parte de los rudimentos de hueso en crecimiento que están unidos entre sí por interzonas, así como el mesénquima vecino, es el que interviene en la formación de las articulaciones.

Durante el desarrollo de una articulación sinovial o diartrosis (rodilla), el mesénquima interzonal es eliminado y el circundante interviene en la formación de la cápsula y de todas las estructuras articulares correspondientes.

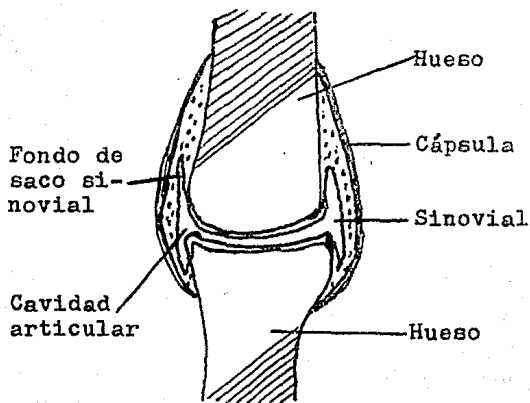
Tanto en las articulaciones que proporcionan movimiento nada más, como en las que proporcionan movilidad y carga, los esfuerzos trasmis-

tidos por los diversos juegos de palancas y momentos de torsión, actúan a través de la articulación sobre el cartilago articular.



FORMACION DE UNA ARTICULACION DIARTRODIAL.-

Las piezas esqueléticas cartilagosas toda vía están separadas por tejido mesenquimático en el seno del cual se forma una hendidura que constituye el esbozo de la cavidad articular.



ESTRUCTURA DE UNA ARTICULACION SINOVIAl.

Las extremidades óseas están revestidas de cartílago articular; la cápsula está recubierta en su cara interna por la sinovial, la cual se inserta en el borde de los cartílagos, tras formar en ciertos puntos fondos de saco sinoviales.

LA PLACA EPIFISEA. (5), (15)

La ausencia de riego y la preponderancia de matriz sugiere que el cartílago es un tejido relativamente estable, con un porcentaje respiratorio y producción de energía sobre una base "por célula" relativamente altos. Se han demostrado en el cartílago circuitos de monofosfatos de hexosa, aerobios y anaerobios; siendo esta vía la usada de preferencia.

De acuerdo a las descripciones morfológicas convencionales el cartílago puede ser dividido en tres zonas o capas de células incompletamente separadas: 1) Una capa superficial en la cual las células están aplanadas, son de pequeño volumen y se hallan dispuestas con ejes largos paralelos a la superficie articular; 2) Una capa intermedia en la cual las células son algo mayores su forma se acerca más a la esférica y suelen estar dispuestas en columnas en ángulo recto con la superficie; 3) Una capa profunda compuesta de células voluminosas. Durante el período de crecimiento ésta última capa va siendo reemplazada --

más o menos continuamente por hueso, mientras que las células cartilaginosas en las capas más superficiales (pero no todas) proliferan por mitosis y crecen alejándose del hueso que avanza.

La substancia intercelular del cartílago está formada por fibras colágenas incluidas en ácido condroitínsulfúrico.

Fisher dividió la superficie del cartílago articular en dos áreas, la primera, un área lateral cubierta por una delicada capa celular, una extensión de la membrana sinovial la que en su opinión puede funcionar como pericondrio y, una segunda, un área central desprovista de esta capa celular de origen sinovial pero conteniendo una capa superficial de células de la que estimó anatómica y funcionalmente como pericondrio.

Mientras que el crecimiento en grosor en el hueso se realiza por aposición consecutiva a la actividad funcional de los condrocitos del manguito pericondrial y a la reabsorción de la superficie interna de la cortical diafisiaria limitante del canal medular, el crecimiento longitudinal se produce solo en el cartílago epifisiario como cre

cimiento intersticial por proliferación celular con desarrollo de la matriz. El conocido como cartílago de conjunción constituye un órgano muy complicado, sensible y con gran capacidad de reacción (Pawles). (17)

El aporte sanguíneo se efectúa a través de tres sistemas vasculares:

1o. El epifisario que irriga la epífisis y, a través de ella, las células proliferativas del cartílago; esto es, el estrato germinativo.

2o. El metafisario, que a partir de la médula ósea, alcanza la capa de osificación endocranal.

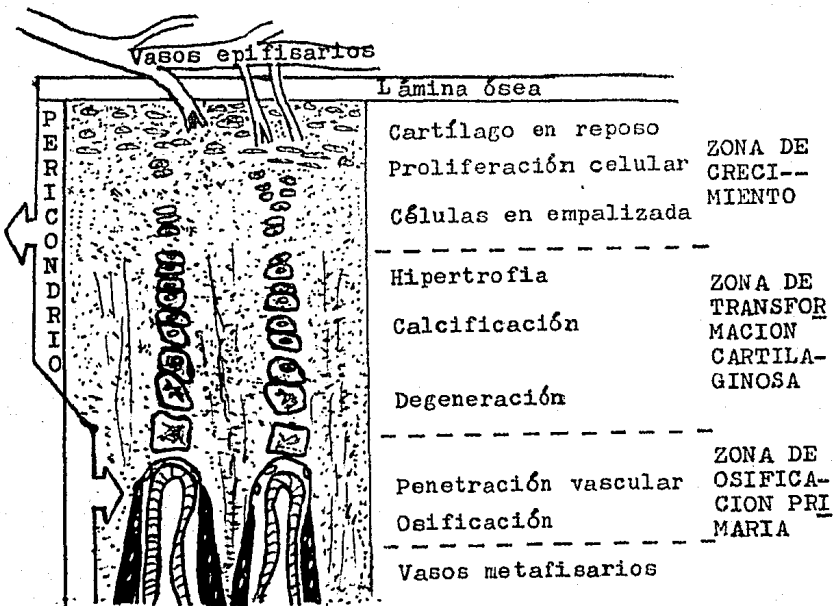
3o. El sistema pericondral.

Las lesiones aisladas de estos tres sistemas conducen a diversos trastornos del cartílago de conjunción:

1a. La alteración lesiva de los vasos epifisarios acarrea un trastorno permanente del crecimiento.

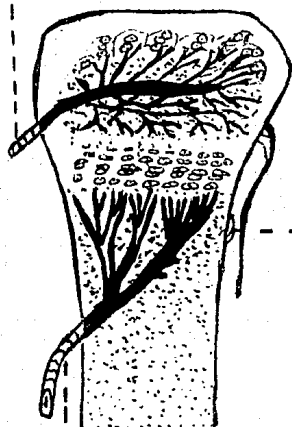
2a. La de los vasos metafisarios, la mayor parte de veces, sólo un trastorno pasajero.

3a. La de los vasos pericondrales no originan ningún trastorno.



HISTOLOGIA DEL CARTILAGO.

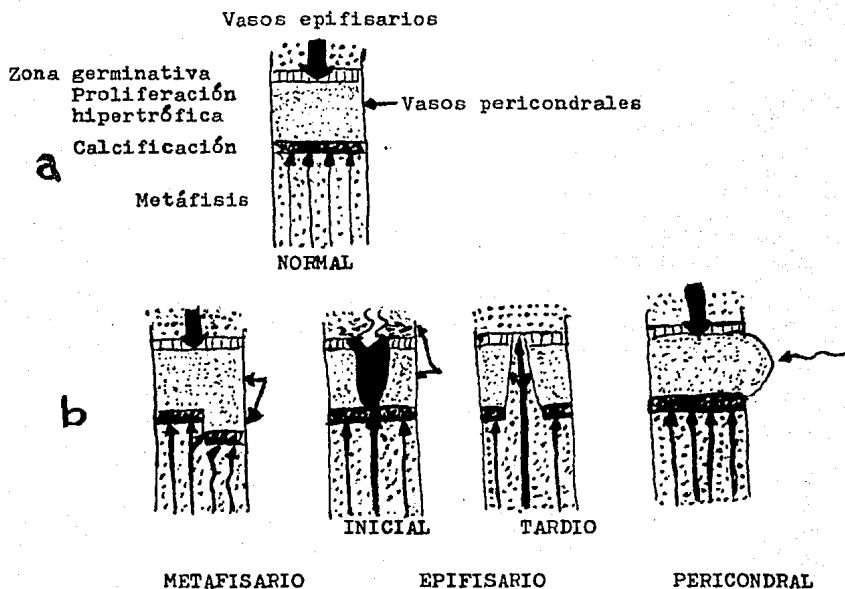
Arteria epifisaria



-- Arteriola del pericondrio

Arteria metafisaria

IRRIGACION DEL CARTILAGO A TRAVES
DE TRES SISTEMAS.



IRRIGACION ALTERADA DEL CARTILAGO EPIFISARIO:

a) Situación normal. b) Déficit de irrigación metafisaria: Trastorno del crecimiento temporal. Déficit de irrigación epifisaria: En el estadio precoz, necrosis parcial del cartilago. Déficit de irrigación pericondral: Ningún trastorno del crecimiento.

La cubierta cartilaginosa hialina que cubre a los extremos de los componentes óseos está representada por un tejido de características físicas, bioquímicas y metabólicas que lo capacitan para desempeñar su función de movilidad y distribución --tensional.

Su unidad biológica es el condrocito, encargado de la producción y la conservación de la matriz cartilaginosa, substrato funcional del tejido. Los elementos constituyentes del mismo son el elemento celular y la matriz ambiente, medio complejo constituido por proteínas, azúcares y agua.

En el cartílago femoral del adulto la población celular es esencialmente estática. En la etapa de desarrollo es menor a pesar de la presencia de mitosis. La distribución celular no es uniforme: es más numerosa cerca de la superficie articular, y el grado de celularidad decrece a medida que la profundidad es mayor. Esta distribución de células puede estar regida por el tipo de nutrición tisular, lo que apoya las pruebas de un mínimo aporte procedente de la zona subcondral del hueso. (9)

En la edad adulta el cartílago es un tejido avascular, aneural y alinfático, no así durante su desarrollo, en el que gran porcentaje de su nutrición proviene de vasos epifisarios, dado -- que en esta etapa no se ha formado la barrera os teocondral; en la etapa adulta su principal aporte es por vía sinovial. (7)

El cartílago articular difiere del cartíla go epifisario en su desarrollo, origen, finali-- dad y principal fuente de nutrición. El hecho - de que estén unidos o situados recíprocamente y ambos tengan matriz hialina sólo hace que sea di fícil distinguirlos morfológicamente.

ASPECTOS HISTORICOS.

Los estudios del cartílago articular normal en animales maduros e inmaduros han demostrado que la división mitótica de las células ocurre normalmente en el cartílago de los animales inmaduros, principalmente en la zona intermedia, y que con la edad las mitosis gradualmente disminuyen y la división amitótica empieza como un mecanismo de reemplazamiento en los animales maduros. (4) Está, también demostrado que el extracto de la pituitaria anterior causa proliferación de los condrocitos en la zona intermedia (16); el mismo fenómeno se ha demostrado muchas veces en la acromegalia.

Mientras que los estudios del desarrollo y manutención del cartílago han tenido mínimas desilusiones, existen muchas respuestas del cartílago a la lesión. Redfern, en 1851, describió y estudió el reparo del defecto en el cartílago articular por tejido fibroso, el que pasó, por algo de metaplasia del cartílago. Describiendo también la formación de nuevos condrocitos junto al sitio de la lesión.

Fisher reportó que los defectos periféricos cicatrizan más rápidamente que los centrales y que, cuando un defecto central es creado, existe una compensación proliferativa del cartílago periférico.

Shands, en 1931, fue uno de los muchos investigadores que afirmaron la capacidad regenerativa del cartílago articular. Notando que puede hacerse una distinción entre los defectos totales que penetran al disco subcondral y la mayoría de los defectos superficiales que se limitan al cartílago. Encontrando que en los defectos totales, la curación más activa provenía del hueso esponjoso.

Los reportes de Bennett, Bauer, y Maddock, en 1932, son los más frecuentemente citados en el campo de: proliferación, regeneración y restauración del cartílago articular. Reportaron la clara evidencia de la proliferación celular en el cartílago, principalmente declarado en las capas profundas. Agregaron también con Fisher que la regeneración fue mayor en la periferia y no en el centro de la superficie articular, Bennett y Bauer, en 1935, reportaron que la edad de

los animales experimentales, no tenía efecto sobre el promedio de extensión de la restauración.

Carlson, en 1957, creó un defecto superficial que involucró aproximadamente la mitad de la placa en su porción central del cartílago rotuliano en 98 conejos adultos y 21 jóvenes. Observando la evidencia de curación en el 67% de todos los animales operados con un trimestre de anterioridad. Esta restauración se caracterizó por la formación de "condromas". Estando formados por gran cantidad -- anormal en número de células tanto en el defecto -- periférico como en el central del cartílago. Reconoció 2 tipos de "condromas": uno, el que pensó, se debía a cambios degenerativos caracterizados por carencia de color de la matriz y por ausencia celular adyacente al defecto; el otro, el tipo de mayor frecuencia, presentaba regeneración celular. -- En 10 animales observó grandes masas celulares de condrocitos inmaduros extendiéndose a través de una capa del cartílago en la región del defecto. -- También observó islotes celulares de fibrocitos -- unidos cerca al sitio de los defectos. Sin pensar en que derivaban del hueso esponjoso subcondral. -- En 2 animales el sitio del defecto fue reparado -- por cartílago hialino. (2)

Meachim, en 1963, reportó que la pérdida de células del cartílago en forma experimental, pueden ser reemplazadas mediante injertos de condrocitos viables, y que los defectos quirúrgicos de la estructura del cartílago no son reemplazados a no ser que exista prolongación de la lesión hasta la región de la placa subcondral, tal y como lo demostró De Palma, en 1966, siendo el área sustituida por tejido fibroso el que gradualmente se transformó en cartílago hialino. (10)

Pride, en 1959, y después Insall, en 1967, - sugirieron que haciendo múltiples perforaciones a través de la placa subcondral puede haber formación de cartílago hialino, el cual puede emerger a través de los orificios y eventualmente extenderse sobre el hueso reparando el área del cartílago perdido por herida o enfermedad. (11)

En cuanto a los injertos de hueso no bastan las siguientes líneas para abarcar tan interesante tema, ya que, pocos aspectos han dispuesto de mayor participación en la literatura quirúrgica - como el crecimiento y la reparación del hueso, y se han publicado sobre ellos muchos centenares - de artículos. Por lo que solo se menciona el destino del hueso trasplantado.

Al comenzar el siglo, dos cirujanos alemanes, Barth y Axhausen, publicaron muchos informes explicando sus detallados y característicos experimentos. Barth concluyó que la mayor parte del injerto óseo experimentaba un proceso de necrosis y de reemplazamiento óseo que era indolente y lento al crecer; y que los éxitos obtenidos dependían ampliamente del contacto íntimo del injerto con el hueso vivo vascularizado. Axhausen demostró que todos los espacios celulares en el hueso compacto, de un injerto se encontraban vacíos pero que se producía proliferación celular debajo del periostio, formación ósea a partir de la médula tanto si estaba en contacto con el tejido vivo como si no y el reemplazamiento del hueso compacto muerto por nuevo tejido invasor a los largo de los canales -- formados por los jóvenes vasos sanguíneos.

En el momento presente muchos investigadores consideran que no existe exclusivamente osteogénesis a partir de células que sobreviven en el injerto, sino también por inducción ósea y estimulación de las células circundantes en el lecho histico; y que la importancia relativa de estos dos mecanismos de supervivencia del injerto de hueso depende parcialmente del tipo de tejido osteogénico

injertado y también en parte del tejido receptor. (18) El hecho de que algunos osteoblastos de un injerto sobrevivan y algunos se formen por un proceso de inducción se ha demostrado marcando células del donante y receptor con timidina tritizada (14), empleando cromatina sexual como marcador celular (1) y mediante estudios inmunológicos en homoinjertos (3). La prueba obtenida a partir de los estudios realizados con tetraciclina se encuentra en forma aplastante a favor de la supervivencia de las células osteogénicas en los injertos frescos (13); de la misma técnica - que en la captación se vuelve progresivamente menor en cuanto sea el retraso experimentado antes de insertar el injerto en el receptor (12), lo cual sugiere que puede ser crítico el tiempo de supervivencia de las células osteogénicas viables. Ahora se tiene bien establecido que el origen común de las células óseas: osteoclastos y osteoblastos no tienen un origen común; los primeros son resultado del sistema celular hematopoyético y son relativamente cercanos a los monocitos en cuanto a linaje. Sin embargo los osteoblastos -- provienen del estroma medular y son parte del linaje fibroblástico (11).

OBJETIVOS.

- Conocer el comportamiento, supervivencia y grado de aceptación de la placa epifisaria, usada como auto-injerto.
- Conocer la reacción por parte del huésped al auto-injerto.

M A T E R I A L Y M E T O D O S .

Se utilizaron 15 conejos jóvenes (gazapos), cuya edad varió de 6 semanas a 6 meses, con peso de 500 a 2000 gramos. La alimentación fue la habitual a base de alfalfa y zanahoria y agua -- fresca "ad libitum". Los conejos fueron separados en jaulas individuales con limpieza y control diarios.

METODO QUIRURGICO.

1. Al establecer las lesiones experimentales a cada animal se le anestesió con 10 mgrs. de ketamina I.M. por Kg. de peso corporal. Durante la operación se reforzó la anestesia por inhalación utilizándose un vaso de vidrio de forma cónica conteniendo algodón impregnado con -- éter que se aplicó en el hocico del conejo.

2. En cada caso se rasuró la región de la cadera, muslo y pierna, lavándose con espuma de isodine y se esterilizó la piel con tintura de isodine.

3. Se efectuó una incisión longitudinal externa desde el trocánter mayor, hasta la articulación de la rodilla.

4. El fémur fue expuesto mediante retracción de los músculos. Teniendo cuidado en la hemostasia de los vasos sangrantes.

5. Se produjo una osteotomía tubular en el tercio medio del fémur con el fin de dar espacio a la zona de la placa epifisea distal del fémur, ipsilateral, que se transpuso a esa área. Dejando un manguito perióstico.

6. En la articulación de la rodilla abierta, la rótula fue luxada medialmente. Esto proporcionó una exposición satisfactoria de la superficie cartilaginosa de ambos cóndilos femorales. Efectuándose osteotomía transversa por abajo de la placa epifisea, misma que se localizó mediante la zona de menor consistencia a la punción con estilete.

7. La porción osteotomizada tubular se transpuso a la zona libre dejada por la placa epifisea a modo de preservar la longitud femoral.

8. Se fijaron las zona quirúrgicas desde los cóndilos femorales con clavos de Kirschner "en torre de Rush".

9. La sutura por planos abarcó desde el periostio preservado, hasta la piel en la que se efectuó surjete continuo con nylon No. 000.

10. Se inmovilizaron flexionando la rodilla y sujetando la pierna al muslo con tela -- adhesiva. El metatarso se dejó libre.

11. Se dió una dosis intramuscular profiláctica de penicilina (Benzetacil Combinado) a cada animal después de la operación.

El tiempo de observación fue de tres meses y tres de los animales experimentales no fue útil, ya que murieron antes de este periodo por complicaciones respiratorias relacionadas con la anestesia.

RESULTADOS.

De los doce animales de experimentación útiles para observación, dos de ellos presentaron fenómenos inflamatorios severos a nivel de la zona receptora de los injertos, los que cedieron aparentemente a las dos semanas de ministración de antimicrobianos. En el resto de los animales se observó evolución satisfactoria en cuanto a la cicatrización. Pudieron realizar la marcha a los doce días con cierta claudicación y, un grupo de ocho, sin ella a los veinte días de la intervención quirúrgica.

Al hacer la resección de las piezas anatómicas para su estudio, se observó buena estabilidad del injerto con excepción de los que cursaron con infección, mismos que presentaron osteomielitis y necrosis.

Los hallazgos macroscópicos mostraron que el auto-injerto puede integrarse a la zona receptora, a pesar de que en ocasiones puede calcificarse por completo.

En los infectados el tejido cartilaginoso remanente de la operación se interrumpió abruptamente, continuándose con tejido de granulación infectado e intensamente vascularizado.

La presente investigación muestra que el hueso es depositado en la superficie de los auto-injertos entre los cinco y diez días después de la transposición. Se ha demostrado que en auto-injertos de hueso fresco existe formación de hueso nuevo dentro de los primeros cuatro días después de la transplatación del hueso al existir penetración de vasos provenientes del huésped (Deleau y Trueta 1965).

La formación de callo óseo en contacto con los injertos en una etapa temprana bien puede deberse a la supervivencia de los osteoblastos, pero la posibilidad de transformación de más células primitivas, originándose o provenientes del injerto o del huésped, dentro de las células osteogénicas puede también considerarse en esta conexión. (Bertelsen 1944; Urist, Wallace y Adams 1965; Burwell en 1966).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En este tipo de auto-injertos es difícil de distinguir si el callo óseo proviene del hueso subcondral remanente del donante o del receptor.

Al efectuarse la necropsia, los músculos mostraron algunos cambios fibróticos y adherencias, en su mayor parte al hueso. Apareciendo en algunos casos una cavidad hemorrágica en el sitio de trasplante, pero no interfiriendo con la consolidación ósea.

CONCLUSIONES.

- Los auto-injertos de hueso y cartílago (placa epifísea), pueden ser viables a condición de -- trasplantarlos a tejidos vivos y de no traumatizar los excesivamente durante el proceso.

- La escasa celularidad y bajo contenido metabólico del tejido cartilaginoso no exige grandes - requerimientos nutritivos en su transplatación.

- El estudio macroscópico mostró superviven-- cia y aceptación regulares del auto-injerto.

- Los hallazgos en este estudio parecen indicar que el auto-injerto de la placa epifísea inter medio de los extremos de una osteotomía practicada en el fémur de los gaxapos es capaz de proliferar, y regenerarse. Aunque las condiciones que condu-- cen al tipo deseable de restauración no están sobrentendidas.

La especificación del trasplante debe estimar se tanto en series de limitaciones técnicas operatorias como implicaciones biológicas que conlleva.

- Inquietante como problema a investigar, es la posibilidad microscópica.

- La investigación con toda la profunda maravilla creativa que genera, y a pesar de la motivación que apoya el entusiasmo debe ser evaluada -- juiciosamente en sus resultados, antes de concederle aplicabilidad humana.

B I B L I O G R A F I A.

1. ARORA, B.K.: LASKIN, D.M.: Sex Chromatin as a Cellular Label of Osteogenesis by Bone Grafts. J. Bone and Joint Surg., 46-A,1269,1964.
2. CARLSON, HAKAN: Reactions of Rabbit Patella ry Cartilage Following Operative Defects. Acta Orthop. Scandinavica, Supplementum 28, 1957.
3. CHALMERS, J.: Trasplantation Immunity in Bone Homografts. J. Bone and Joint Surg.,41-B,160. 1959.
4. ELLIOT, H.C.: Studies on Articular Cartilage I. Growth Mechanims. Am. Anat. 58:127-145,1936
5. HAM W., ARTHUR: Tratado de Histología. Ed. Interamericana. 6a. Ed., México. Pag. 466
6. INSALL, JOHN: Intra-articular Surgery for Degenerative Arthritis of the Knee. Clin. Orthop., 101:61-67,1974.
7. JAFFE, H.L.: Enfermedades Metabólicas, Degenerativas e Inflamatorias de Huesos y Articulaciones. La Prensa Médica Mexicana. México,1977.

8. KIRKPATRIK, A.: Enfermedades Ortopédicas. Ed. Médica Interamericana. Argentina, 1978.
9. MANKIN, H.J.: The Articular Cartilage. A Review. *IC.L. Amer. Acad. Orthop. Surg.* 19:204, 1979.
10. MEACHIM, G.: The effect of Scarification of Articular Cartilage in the Rabbit. *J. Bone and Joint Surg.*, 45-B:150-161, Feb. 1963.
11. MEUNIER, P.; COURPRON, P.: A Propos de: Recherche de la Paternité des Osteóblastes. *Nouv. Presse Med.* 8, 2285, 1979.
12. MILHAUD, G.; TALMAGE, R.V.: Recherche de la Paternité des Osteóblastes. *Nouv. Presse Med.*, 7, 3623-25, 1978.
13. PURANEM, J.: Reorganization of Fresh and Preserved Bone Transplants. *Acta Orthop. Scandinavica, Supplementum* 92, 1966.
14. RAY, R.D.; SABBET, T.Y.: Bone Grafts: Cellular Survival Versus Induction. *J. Bone and Joint Surg.*, 45-B: 150-161, Feb. 1963.
15. SERAFINI, A.; FRANCOSSINI, F.; SMITH, J. W.: The Structure and Biochemistry of Cartilage. Churchill Livingstone, Edinburg & London, 1974.

16. SILBERBERG, MARTIN: Effect of Cattle Anterior Pituitary Extract on Bone Cartilage of the Joint. Acromegalic Arthropathia. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 34: 333-334, 1956.

17. SUESSENBACH, F.; WEBER, B.G.: Lesiones - Traumáticas de los Cartílagos Epifisarios del Tobillo. Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1973.

18. URIST, M.R.; MC LEAN, F.C.: Osteogenic - Potency and New Bone Formation by Induction in - Transplants to Anterior Chamber of the Eye. J. Bone and Joint Surg., 34-A, 443, 1952.